ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYETTA 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Dosis enthält 5 Mikrogramm (µg) Exenatide in 20 Mikrolitern (µl) (0,25 mg Exenatide pro ml).

Sonstige Bestandteile:
Jede Dosis enthält 44 µg Metacresol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion), Fertigpen

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit
- Metformin
- Sulfonylharnstoffen
- Thiazolidindionen
- Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat
- Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat

bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die BYETTA-Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 µg Exenatide zweimal täglich begonnen und mindestens einen Monat beibehalten werden, um die Verträglichkeit zu verbessern. Danach kann die Exenatide-Dosis auf 10 µg zweimal täglich erhöht werden, um die Blutzuckerkontrolle weiter zu verbessern. Eine Erhöhung der Dosis auf über 10 µg zweimal täglich wird nicht empfohlen.

BYETTA ist als Fertigpen erhältlich, der entweder 5 µg oder 10 µg Exenatide pro Dosis abgibt.

BYETTA wird vor der Morgen- und der Abendmahlzeit (oder vor zwei Hauptmahlzeiten während des Tages, die mindestens 6 Stunden auseinander liegen) gegeben und zwar zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 60 min vor der Mahlzeit. BYETTA **darf nicht** nach einer Mahlzeit angewendet werden. Falls eine Injektion versäumt wurde, ist die Behandlung mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortzusetzen.

BYETTA wird für Patienten mit Typ-2-Diabetes empfohlen, die bereits mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon und/oder einem Basalinsulin behandelt werden. Die BYETTA-Therapie kann auch bei zusätzlicher Gabe eines Basalinsulins fortgesetzt werden. Wenn BYETTA zusätzlich zu einer bestehenden Metformin- und/oder Pioglitazon-Therapie angewendet wird, kann die Metformin- und/oder Pioglitazon-Dosis unverändert bleiben, da im Vergleich zu einer alleinigen Metformin- und/oder Pioglitazon-Gabe kein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko zu erwarten ist. Wird BYETTA zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff-Präparat gegeben, muss eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Wird BYETTA in Kombination mit einem Basalinsulin gegeben, ist die Basalinsulin-Dosis zu überprüfen. Bei Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko, sollte eine Reduktion der Basalinsulin-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine tägliche Anpassung der BYETTA-Dosis an den vom Patienten selbst gemessenen Blutzuckerspiegel ist nicht erforderlich. Allerdings kann eine Kontrolle des Blutzuckers durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
BYETTA sollte bei Patienten > 70 Jahren mit Vorsicht angewendet werden und die Dosiseskalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen. Bei Patienten > 75 Jahren ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung von BYETTA erforderlich.

Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) sollte die Dosiseskalation von 5 µg auf 10 µg konservativ erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).
BYETTA wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Für Patienten unter 18 Jahren wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Exenatide nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).
Zur Zeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.2 vorgestellt, eine Empfehlung zur Dosierung kann allerdings nicht gemacht werden.

Art der Anwendung
Jede Dosis ist als eine subkutane Injektion in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm zu geben.
BYETTA und Basalinsulin müssen getrennt in 2 Injektionen verabreicht werden.

Informationen zur Bedienung des Pens entnehmen Sie bitte Abschnitt 6.6 und der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation beiliegt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BYETTA darf nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingesetzt werden.

BYETTA darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Einschränkung der Nierenfunktion
Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von 5 µg BYETTA Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. BYETTA wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt seltene Spontanberichte über Veränderungen der Nierenfunktion, diese beinhalten eine Erhöhung der Serumkreatininwerte, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, eine Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie ein akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte. Einige dieser Ereignisse traten bei Patienten auf, die gleichzeitig andere Vorkommnisse mit Auswirkung auf den Flüssigkeitshaushalt erlitten; dazu zählten Übelkeit, Erbrechen, und / oder Diarrhoe und/oder die Gabe von Pharmaka, die bekanntermaßen die Nierenfunktion / den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Die gleichzeitig gegebenen Arzneimittel beinhalteten ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, nichtsteroidale Antiphlogistika und Diuretika. Die beobachteten Änderungen der Nierenfunktion waren unter einer symptomatischen Behandlung und einem Absetzen der potentiell das Ereignis auslösenden Arzneimittel, einschließlich BYETTA, reversibel.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen
BYETTA wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, nicht untersucht. Die Behandlung ist häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden. Deshalb wird die Anwendung von BYETTA bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis
Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Selten wurde während der Behandlung mit BYETTA spontan über eine akute Pankreatitis berichtet. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen wurden jedoch nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitiden und/oder Todesfälle berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss BYETTA abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit BYETTA nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Co-Medikation
Die Wirkung von BYETTA, die Magenentleerung zu verlangsamen, kann Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption oral gegebener Arzneimittel verringern. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption erfordern oder eine enge therapeutische Breite haben, muss BYETTA mit Vorsicht eingesetzt werden. Genaue Empfehlungen bezüglich der Einnahme solcher Arzneimittel während einer BYETTA-Behandlung finden sich im Abschnitt 4.5.

Die gleichzeitige Gabe von BYETTA mit D-Phenylalanin-Derivaten (Meglitiniden), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderer GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

Patienten mit einem BMI ≤ 25
Die Erfahrung bei Patienten mit einem BMI ≤ 25 ist begrenzt.

Schneller Gewichtsverlust
Bei etwa 5 % der Patienten in klinischen Studien, die mit Exenatide behandelt wurden, wurde ein Gewichtsverlust von mehr als 1,5 kg wöchentlich beobachtet. Ein Gewichtsverlust in dieser Höhe kann schädliche Folgen haben, z. B. Cholelithiasis.

Hypoglykämie
Wenn BYETTA in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wurde, war die Inzidenz von Hypoglykämien im Vergleich zur Gabe von Placebo in Kombination mit Sulfonylharnstoff erhöht. In klinischen Studien hatten Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion, die in Kombination mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine erhöhte Hypoglykämie-Inzidenz. Um das mit der gleichzeitigen Gabe von Sulfonylharnstoff verbundene Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, muss eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Das Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von BYETTA, die Magenentleerung zu verlangsamen, kann Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption oral angewendeter Arzneimittel verringern. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die eine geringe therapeutische Breite haben oder eine enge klinische Überwachung erfordern, müssen sorgfältig kontrolliert werden. Solche Arzneimittel sollten bezüglich der BYETTA-Injektion auf standardisierte Weise gegeben werden. Sollen solche Arzneimittel zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden, sind Patienten anzuweisen, diese wenn möglich mit einer Mahlzeit einzunehmen, zu der BYETTA nicht gegeben wird.

Bei oral anzuwendenden Arzneimitteln, deren Wirkung im besonderen Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, z. B. Antibiotika, sind Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor der BYETTA-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die im Magen leicht abgebaut werden können, z. B. Protonenpumpenhemmer, sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach einer BYETTA-Injektion eingenommen werden.

Digoxin, Lisinopril und Warfarin
Wenn Digoxin, Lisinopril oder Warfarin 30 min nach Exenatide gegeben wurden, wurde eine t_{max}-Verschiebung von etwa 2 h beobachtet. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von C_{max} oder AUC beobachtet. Nach Markteinführung wurden allerdings Fälle von erhöhter Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und BYETTA berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Kumarinderivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns der Therapie sowie während der Erhöhung der BYETTA-Dosis die Thromboplastinzeit engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Metformin oder Sulfonylharnstoffe
Es ist nicht zu erwarten, dass BYETTA eine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin oder Sulfonylharnstoffen ausübt. Dementsprechend hängt der Zeitpunkt der Einnahme dieser Arzneimittel nicht von der BYETTA-Injektion ab.

Paracetamol
Paracetamol wurde beispielhaft als Arzneimittel benutzt, um die Wirkung von Exenatide auf die Magenentleerung zu messen. Wurden 1000 mg Paracetamol zusammen mit 10 µg BYETTA (0 h) sowie 1, 2 und 4 h nach der BYETTA-Injektion gegeben, wurden die Bioverfügbarkeit (AUC) von Paracetamol um 21 %, 23 %, 24 % bzw. 14 % verringert. C_{max} war um 37 %, 56 %, 54 % bzw. 41 % verringert; t_{max} erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 0,6 h auf 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h bzw. 1,6 h. Die Werte für AUC, C_{max} und t_{max} änderten sich nicht signifikant, wenn Paracetamol 1 Stunde vor der BYETTA-Injektion gegeben wurde. Aufgrund dieser Studienergebnisse ist eine Anpassung der Paracetamoldosis nicht erforderlich.

Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A (HMG CoA) Reduktase Inhibitoren
Wenn BYETTA (10 µg zweimal täglich) zusammen mit einer Einzeldosis Lovastatin (40 mg) gegeben wurde, waren im Vergleich zu alleiniger Lovastatin-Gabe AUC und C_{max} für Lovastatin um etwa 40 % bzw. 28 % verringert und T_{max} um 4 Stunden verzögert. Während der 30-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien war die gleichzeitige Gabe von BYETTA und HMG-CoA-Inhibitoren nicht mit einheitlichen Veränderungen der Blutfettwerte verbunden (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl eine Dosisanpassung nicht unbedingt erforderlich ist, sind möglicherweise Veränderungen der LDL- oder Gesamtcholesterolwerte zu erwarten. Daher müssen die Blutfettwerte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Ethinylestradiol und Levonorgestrel
Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor einer von zwei täglichen Byetta 10 µg Injektionen änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC), C_{max} oder C_{min}. Wird das orale Kontrazeptivum 30 Minuten nach der BYETTA-Injektion gegeben, ändert sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber C_{max} von Ethinylestradiol wird um 45 %, C_{max} von Levonorgestrel um 27 - 41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu einer Verschiebung von t_{max} um 2 – 4 Stunden. Der Rückgang von C_{max} hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Möchte eine Patientin schwanger werden, oder tritt eine Schwangerschaft ein, ist die BYETTA-Behandlung abzubrechen.

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von BYETTA während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. BYETTA sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, hier ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Exenatide in die Muttermilch ausgeschieden wird. BYETTA sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität
Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wird BYETTA in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder einem Basalinsulin angewendet, müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen sind überwiegend gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall). Die am häufigsten berichtete einzelne Nebenwirkung war Übelkeit, die zu Behandlungsbeginn auftrat und im Laufe der Behandlung abnahm. Es kann zu einer Hypoglykämie kommen, wenn BYETTA zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird. Die Nebenwirkungen von BYETTA waren meist leicht bis mäßig im Schweregrad.

Akute Pankreatitis und akutes Nierenversagen wurden nach der Markteinführung von Exenatide 2 x täglich selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aus Phase-3-Studien aufgeführt. Die Tabelle enthält Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und häufiger bei BYETTA behandelten Patienten als bei insulin- oder placebobehandelten Patienten auftraten. Die Tabelle enthält ebenfalls Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit ≥ 1 % auftraten und statistisch signifikant häufiger und/oder mindestens doppelt so häufig bei BYETTA behandelten Patienten als bei insulin- oder placebobehandelten Patienten auftraten.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Patienten-Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelberichte.

Tabelle 1: Aus kontrollierten Phase-3-Langzeitstudien berichtete Nebenwirkungen[1] und Spontanmeldungen[3]

Systemorganklasse / Bezeichnung der Nebenwirkung	**Häufigkeit des Auftretens**					
	sehr häufig	häufig	gelegent-lich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						
Anaphylaktische Reaktion					X[3]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Hypoglykämie (mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)[2]	X[1]					
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff)	X[1]					
Verminderter Appetit		X[1]				
Dehydration, üblicherweise zusammen mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall				X[3]		
Erkrankungen des Nervensystems						

Kopfschmerzen [2]		X[1]				
Schwindel		X[1]				
Geschmacksstörung			X[3]			
Schläfrigkeit				X[3]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Intestinale Obstruktion				X[4]		
Übelkeit	X[1]					
Erbrechen	X[1]					
Durchfall	X[1]					
Dyspepsie		X[1]				
Abdominale Beschwerden		X[1]				
Gastroösophagealer Reflux		X[1]				
Meteorismus		X[1]				
Akute Pankreatitis				X[3]		
Aufstoßen			X[3]			
Verstopfung			X[3]			
Blähungen			X[3]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Vermehrtes Schwitzen [2]		X[1]				
Haarausfall				X[3]		
Makulöses und papulöses Exanthem				X[3]		
Juckreiz und/oder Urtikaria				X[3]		
Angioneurotisches Ödem				X[3]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtes Serumkreatinin				X[3]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gefühl der inneren Unruhe		X[1]				
Schwäche[2]		X[1]				
Reaktionen an der Injektionsstelle		X[1,3]				
Untersuchungen						
Gewichtsverlust		X[1]				
Erhöhte Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Warfarin-Gabe, teilweise Berichte über Blutungen						X

[1] Daten aus kontrollierten Phase-3-Studien gegen Placebo, Insulin glargin oder 30 % lösliches Insulin aspart/70 % Insulin aspart Protaminkristalle (biphasisches Insulin aspart) als Vergleichspräparate, in denen die Patienten ebenfalls Metformin, Thiazolidindione oder ein Sulfonylharnstoff-Derivat zusätzlich zu BYETTA oder dem Vergleichspräparat erhielten. (n= 1788 Patienten, die mindestens eine Dosis BYETTA erhalten haben.) Daten aus einer 30-wöchigen Studie, die BYETTA mit Insulin lispro verglich, wenn beide zusätzlich zur bestehenden Basalinsulin-Therapie (Insulin glargin) gegeben wurden, wurden nicht einbezogen.

[2] In kontrollierenden Studien gegen Insulin, in denen gleichzeitig Metformin und Sulfonylharnstoff gegeben wurden, war die Inzidenz dieser Nebenwirkungen ähnlich für Insulin- und BYETTA behandelte Patienten.

[3] Berichte nach Markteinführung

[4] Die Häufigkeit basiert auf der Datenbank klinischer Studien mit BYETTA mit n= 5227 (einschließlich aller abgeschlossenen Studien zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit).

Wenn BYETTA in Kombination mit einer Basalinsulin-Therapie eingesetzt wurde, waren Inzidenz und Art anderer beobachteter Nebenwirkungen ähnlich zu denen, die in den kontrollierten Studien mit Exenatide-Monotherapie, mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion bzw. mit oder ohne Metformin auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie
In Studien, bei denen Patienten mit BYETTA und einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, stieg die Inzidenz einer Hypoglykämie im Vergleich zu Placebo an (23,5 % und 25,2 % gegen 12,6 % und 3,3 %), anscheinend in Abhängigkeit sowohl von der BYETTA- als auch von der Sulfonylharnstoffdosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Inzidenz oder Schwere der Hypoglykämien unter Exenatide, wenn es zusammen mit einem Thiazolidindion-Präparat mit oder ohne Metformin gegeben wurde. Hypoglykämien wurde bei 11 % der Exenatide und 7 % der Placebo-Patienten berichtet.

Die meisten Hypoglykämien waren leicht bis mäßig und alle konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behoben werden.

In einer 30-wöchigen Studie, bei der BYETTA oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Basalinsulin-Therapie (Insulin glargin) gegeben wurde, wurde gemäß Prüfplan bei Patienten mit einem $HbA_{1c} \leq 8{,}0$ % die Basalinsulin-Dosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. In beiden Behandlungsarmen wurde titriert, um die angestrebten Nüchternblutzuckerwerte zu erreichen (siehe Abschnitt 5.1). Vergleicht man die BYETTA- mit der Placebogruppe, ergibt sich kein klinisch signifikanter Unterschied in der Hypoglykämie-Inzidenz (25 % bzw. 29 %). Es gab keine schwere Hypoglykämie in der BYETTA-Gruppe.

In einer 24-wöchigen Studie, bei der entweder Insulin lispro Protaminsuspension oder Insulin glargin zusätzlich zu einer bestehenden BYETTA/Metformin oder BYETTA/Metformin/Thiazolidindion-Therapie gegeben wurde, betrug die Inzidenz von Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie 18 % bzw. 9 % und von einem Patienten wurde eine schwere Hypoglykämie berichtet. Bei Patienten, bei denen die bestehende Therapie auch einen Sulfonylharnstoff beinhaltete, betrug die Inzidenz von Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie 48 % bzw. 54 %, von einem Patienten wurde eine schwere Hypoglykämie berichtet.

Übelkeit
Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Im Allgemeinen berichteten 40 – 50 % der Patienten, die mit 5 µg oder 10 µg BYETTA behandelt wurden, über ein mindestens einmaliges Auftreten von Übelkeit. Das Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.

In kontrollierten Langzeitstudien über mindestens 16 Wochen lag die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 8 % bei BYETTA behandelten, 3 % bei placebobehandelten und 1 % bei insulinbehandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren bei den mit BYETTA behandelten Patienten Übelkeit (4 % der Patienten) und Erbrechen (1 %). Bei placebobehandelten oder insulinbehandelten Patienten brachen < 1 % wegen Übelkeit oder Erbrechens ab.

In offenen Verlängerungsstudien berichteten mit BYETTA behandelte Patienten nach 82 Wochen über ähnliche unerwünschte Ereignisse, wie sie in kontrollierten Studien beobachtet worden waren.

Reaktionen an der Injektionsstelle
In kontrollierten Langzeitstudien (über mindestens 16 Wochen) berichteten etwa 5,1 % der mit BYETTA behandelten Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt und führten normalerweise nicht zu einem Absetzen von BYETTA.

Immunogenität
Entsprechend der potentiell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten aufgrund der Behandlung mit BYETTA gegen Exenatide gerichtete Antikörper bilden. Bei den meisten Patienten, die Antikörper entwickelten, gingen die Antikörpertiter im Laufe der Zeit zurück und blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums von 82 Wochen niedrig.

Der Prozentsatz von antikörperpositiven Patienten war in allen Studien etwa gleich. Bei Patienten, die gegen Exenatide gerichtete Antikörper entwickelten, traten tendenziell mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (z. B. Hautrötung und Jucken), andererseits aber traten unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer Art und Häufigkeit auf wie bei Patienten ohne gegen Exenatide gerichtete Antikörper. In den drei placebokontrollierten Studien (n= 963) hatten 38 % der Patienten nach 30 Wochen einen niedrigen Titer von gegen Exenatide gerichteten Antikörpern. Bei diesen Patienten war das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) im Allgemeinen vergleichbar zu der bei Patienten ohne Antikörpertiter. Zusätzlich hatten etwa 6 % der Patienten nach 30 Wochen höhere Antikörpertiter. Etwa die Hälfte dieser 6 % (3 % aller mit BYETTA behandelten Patienten in den kontrollierten Studien) zeigte keine offensichtliche Verbesserung der glykämischen Antwort durch BYETTA. In drei kontrollierten Vergleichsstudien (n= 790) gegen Insulin waren Wirksamkeit und beobachtete unerwünschte Ereignisse bei mit BYETTA behandelten Patienten unabhängig von den Antikörpertitern vergleichbar.

Die Untersuchung antikörperpositiver Proben aus einer unkontrollierten Langzeitstudie ergab keine signifikante Kreuzreaktivität mit ähnlichen endogenen Peptiden (Glucagon oder GLP-1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung können schwere Übelkeit, schweres Erbrechen und schnell sinkende Blutzuckerwerte gehören. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung (unter Umständen mit parenteraler Gabe) einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin, ATC-Code: A10BX04.

Wirkmechanismus
Exenatide ist ein Glucagon-like-Peptide-(GLP-1)-Rezeptoragonist, das verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) zeigt.

Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise mit der von humanem GLP-1 identisch. In *in vitro* Untersuchungen wurde für Exenatide gezeigt, dass es an den bekannten humanen GLP-1-Rezeptor bindet und ihn aktiviert. Zyklisches AMP und/oder andere intrazelluläre Signalbahnen vermitteln die Wirkung.

Exenatide erhöht glucoseabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen des Pankreas. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht dadurch die Insulinsekretion zurück. Wenn Exenatide allein in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet. Dies kann auf einen Glucose-abhängigen insulinotropen Mechanismus zurückgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Exenatide unterdrückt die Glucagonsekretion, die beim Typ-2-Diabetes bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glucagonkonzentrationen führen zu einer erniedrigten Glucoseabgabe der Leber. Exenatide beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glucagonwirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie.

Exenatide verlangsamt die Entleerung des Magens und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, in der mit der Nahrung aufgenommene Glucose in die Blutbahn gelangt.

Pharmakodynamische Wirkungen
BYETTA verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Blutzuckerkontrolle mittels eines Sofort- und Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

BYETTA-Studien mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder beiden als Ausgangstherapie

In die klinischen Studien waren 3945 Personen eingeschlossen (davon wurden 2997 mit Exenatide behandelt), 56 % waren männlich und 44 % weiblich. 319 Personen waren älter als 70 Jahre (davon wurden 230 mit Exenatide behandelt). 34 Personen waren älter als 75 Jahre (davon wurden 27 mit Exenatide behandelt).

BYETTA reduzierte HbA_{1c} und Körpergewicht in drei placebokontrollierten Studien bei 30 Wochen lang behandelten Patienten, unabhängig davon, ob BYETTA in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einer Kombination von beiden angewendet wurde. Diese Verringerung der HbA_{1c}-Werte wurden im Allgemeinen 12 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet. Siehe Tabelle 2. Die Verringerung der HbA_{1c}-Werte sowie des Körpergewichts hielten in der Untergruppe der Patienten, die zweimal täglich mit 10 µg BYETTA behandelt wurden, für mindestens 82 Wochen an. Dies gilt für Patienten, die an der Verlängerung der placebokontrollierten und nichtkontrollierten Studien teilgenommen haben (n= 137).

Tabelle 2: Kombinierte Ergebnisse der 30-wöchigen placebokontrollierten Studien („intent to treat"-Patienten)

	Placebo	BYETTA 5 µg zweimal täglich	BYETTA 10 µg zweimal täglich
N	483	480	483
HbA_{1c}(%), Ausgangswert	8,48	8,42	8,45
HbA_{1c}(%), Veränderung gegenüber Ausgangswert	-0,08	-0,59	-0,89
Anteil der Patienten (%), die $HbA_{1c} \leq 7\%$ erreichen	7,9	25,3	33,6

Anteil der Patienten (%), die $HbA_{1c} \leq 7\%$ erreichen (Patienten, die das jeweilige Studienprotokoll vollständig durchliefen)	10,0	29,6	38,5
Körpergewicht (kg), Ausgangswert	99,26	97,10	98,11
Veränderung des Körpergewichts gegenüber Ausgangswert (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

In Studien gegen Insulin verbesserte BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff statistisch und klinisch signifikant die Blutzuckerkontrolle, was durch eine Abnahme des HbA_{1c}-Wertes gemessen wurde. Die Wirkung der Behandlung war in einer 26-wöchigen Studie der einer Insulin-glargin-Behandlung vergleichbar (mittlere Insulindosis bei Studienende 24,9 IE/Tag bei einem Bereich von 4 – 95 IE/Tag) sowie in einer 52-wöchigen Studie der einer Behandlung mit biphasischen Insulin aspart (mittlere Insulindosis bei Studienende 24,4 IE/Tag bei einem Bereich von 3 – 78 IE/Tag). BYETTA reduzierte den HbA_{1c}-Wert von 8,21 % (n= 228) und 8,6 % (n= 222) um 1,13 und 1,01 %, während Insulin glargin diesen von 8,24 % (n= 227) um 1,10 % und biphasisches Insulin aspart diesen von 8,67 % (n= 224) um 0,86 reduzierte. In der 26-wöchigen Studie wurde mit BYETTA ein Gewichtsverlust von 2,3 kg (2,6 %) und in der 52-wöchigen Studie ein Gewichtsverlust von 2,5 kg (2,7 %) erreicht, während die Insulinbehandlung mit einer Gewichtszunahme verbunden war. Die Unterschiede bei der Behandlung (BYETTA minus Vergleichspräparat) betrugen -4,1 kg in der 26-wöchigen Studie und -5,4 kg in der 52-wöchigen Studie. Von Patienten selbstgemessene 7-Punkt Blutzuckerprofile (vor und nach den Mahlzeiten und um 3 Uhr morgens) zeigten postprandial nach einer BYETTA-Injektion im Vergleich zu Insulin signifikant reduzierte Glucosewerte. Im Allgemeinen waren die Blutzuckerkonzentrationen vor den Mahlzeiten bei den Insulinpatienten niedriger als bei den BYETTA-Patienten. Die mittleren täglichen Blutzuckerkonzentrationen waren bei Insulin und BYETTA ähnlich. In diesen Studien war die Hypoglykämieinzidenz bei BYETTA- und Insulin-Behandlung ähnlich.

<u>BYETTA-Studien mit Metformin, einem Thiazolidindion oder beiden als Ausgangstherapie</u>

Zwei placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt: BYETTA (n= 121 bzw. 111) oder Placebo (n= 112 bzw. 54) wurden in einer 16-wöchigen und in einer 26-wöchigen Studie zusätzlich zu einer bestehenden Thiazolidindion-Behandlung mit oder ohne Metformin gegeben. Von den BYETTA-Patienten wurden 12 % mit einem Thiazolidindion und BYETTA und 82 % mit einem Thiazolidindion, Metformin und BYETTA behandelt. BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) bewirkte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Ausgangswerts (-0,7 % gegen +0,1 %) sowie eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts (-1,5 kg gegen 0 kg) in der 16-wöchigen Studie. Die 26-wöchige Studie ergab ähnliche Ergebnisse mit einer im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c}-Ausgangswerts (-0,8 % gegen -0,1 %). Ein signifikanter Unterschied bei der Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungsgruppen war nicht gegeben (-1,4 gegen -0,8 kg).

Wenn BYETTA in Kombination mit einem Thiazolidindion gegeben wurde, war die Hypoglykämieinzidenz ähnlich zu der von Placebo in Kombination mit einem Thiazolidindion. Bei Patienten > 65 Jahren sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Erfahrung begrenzt. Die Inzidenz und Art anderer beobachteter Nebenwirkungen ähnelten denen, die in den 30-wöchigen kontrollierten Studien mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Metformin beobachtet wurden.

<u>BYETTA-Studien in Kombination mit Basalinsulin</u>

In einer 30-wöchigen Studie wurde entweder BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) oder Placebo zusätzlich zu Insulin glargin (mit oder ohne Metformin oder Pioglitazon oder mit beiden Substanzen zusammen) gegeben. Während der Studie wurde Insulin glargin innerhalb beider Behandlungsarme mit einem gängigen Algorithmus auf einen Nüchternblutzucker von etwa 5,6 mmol/l titriert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre, die mittlere Diabetesdauer 12,3 Jahre.

Am Ende der Studie zeigten die BYETTA-Patienten (n= 137) im Vergleich zu den Placebo-Patienten (n= 122) eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes sowie des Gewichtes. BYETTA senkte den HbA_{1c} um 1,7 % bei einem Ausgangswert von 8,3 %, während Placebo den HbA_{1c} um 1,0 % bei einem Ausgangswert von 8,5 % senkte. Der Anteil der Patienten, die einen $HbA_{1c} < 7$ % sowie einen $HbA_{1c} \leq 6,5$ % erreichten betrug 56 % bzw. 42 % mit BYTTA und 29 % bzw. 13 % mit Placebo. Unter BYETTA wurde bei einem Ausgangsgewicht von 95 kg ein Gewichtsverlust von 1,8 kg beobachtet, dem eine Gewichtszunahme bei Placebo in Höhe von 1,0 kg bei einem Ausgangsgewicht von 94 kg gegenübersteht.

In der BYETTA-Gruppe nahm die Insulindosis um 13 Einheiten täglich zu, im Vergleich zu 20 Einheiten täglich in der Placebo-Gruppe. BYETTA reduzierte den Nüchternblutzucker um 1,3 mmol/l, Placebo um 0,9 mmol/l. In der BYETTA-Gruppe gab es im Vergleich zu Placebo einen signifikant geringeren postprandialen Blutzuckeranstieg nach dem Frühstück (- 2,0 versus – 0,2 mmol/l) und nach dem Abendessen (- 1,6 versus + 0,1 mmol/l), es gab keine Unterschiede nach dem Mittagessen.

In einer 24-wöchigen Studie, bei der entweder Insulin lispro Protaminsuspension oder Insulin glargin zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit BYETTA in Kombination mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindion gegeben wurde, wurde der HbA_{1c} bei einem Ausgangswert von 8,2 % um 1,2 % (n= 170) bzw. um 1,4 % (n= 167) gesenkt. Eine Gewichtszunahme von 0,2 kg wurde bei mit Insulin lispro Protaminsuspension behandelten Patienten beobachtet (Ausgangsgewicht 102 kg) gegenüber einer Gewichtszunahme von 0,6 kg bei Insulin glargin Patienten (Ausgangsgewicht 103 kg).

In einer 30-wöchigen, offenen, aktiv kontrollierten vergleichenden Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von BYETTA (n= 315) gegenüber titriertem Insulin lispro dreimal täglich (n= 312) mit der Hintergrundtherapie von optimiertem Basalinsulin glargin und Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bewertet.

Nach einer Phase zur Optimierung von Basalinsulin (*basal insulin optimization*, BIO) wurden Patienten mit einem $HbA_{1c} > 7,0$ % randomisiert, entweder BYETTA oder Insulin lispro zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie von Insulin glargin und Metformin anzuwenden. In beiden Behandlungsgruppen titrierten die Patienten ihre Insulin-glargin-Dosis gemäß einem Algorithmus, der die aktuelle klinische Praxis widerspiegelt.
Alle Patienten des BYETTA-Arms erhielten zunächst für vier Wochen 5 µg zweimal täglich. Nach 4 Wochen wurde ihre Dosis auf 10 µg zweimal täglich erhöht. Patienten in der mit BYETTA behandelten Gruppe mit einem $HbA_{1c} \leq 8,0$ % zum Ende der BIO-Phase reduzierten ihre Insulin-glargin-Dosis um mindestens 10 %.

BYETTA senkte den HbA_{1c} vom Ausgangswert 8,3 % um 1,1 % und Insulin lispro senkte den HbA_{1c} vom Ausgangswert 8,2 % um 1,1 %. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit von BYETTA gegenüber titriertem Insulin lispro gezeigt. Der Patientenanteil, der einen $HbA_{1c} < 7$ % erreichte, betrug bei BYETTA 47,9 % und bei Insulin lispro 42,8 %. Mit BYETTA wurde ein Gewichtsverlust um 2,6 kg vom Ausgangswert von 89,9 kg beobachtet, während mit Insulin lispro eine Gewichtszunahme um 1,9 kg vom Ausgangswert von 89,3 kg beobachtet wurde.

<u>Nüchternblutfette</u>

BYETTA zeigte keine unerwünschten Effekte auf Lipidparameter. Ein Trend zur Abnahme von Triglyceriden in Verbindung mit Gewichtsverlust wurde beobachtet.

Betazell-Funktion
Klinische Studien mit BYETTA weisen auf eine verbesserte Betazellen-Funktion hin. Dabei wurden Messungen wie das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-B) und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin verwendet.
Eine pharmakodynamische Studie zeigte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (n= 13) eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine verbesserte zweite Phase der Insulinsekretion nach einem intravenösen Glucosebolus.

Körpergewicht
Mit BYETTA behandelte Patienten zeigten eine vergleichbare Reduktion des Körpergewichts, unabhängig vom Auftreten von Übelkeit, allerdings nahm die Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, in den kontrollierten Langzeitstudien von bis zu 52 Wochen stärker ab (mittlere Abnahme 2,4 kg im Vergleich zu 1,7 kg).

Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Exenatide die Nahrungsaufnahme über einen verringerten Appetit und ein erhöhtes Sättigungsgefühl reduziert.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat BYETTA von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit Typ-2-Diabetes mellitus zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Nach subkutaner Gabe an Typ-2-Diabetiker erreicht Exenatide eine mediane Spitzenplasmakonzentration nach 2 h. Die mittlere Spitzenkonzentration von Exenatide (C_{max}) betrug 211 pg/ml und die mittlere Bioverfügbarkeit ($AUC_{0-\infty}$) betrug 1036 pg•h/ml nach einer subkutanen Gabe von 10 µg Exenatide. Die Bioverfügbarkeit von Exenatide erhöhte sich proportional über die therapeutischen Dosisbereich von 5 µg bis 10 µg. Mit einer subkutaner Gabe von Exenatide in Abdomen, Oberschenkel oder Arm erreicht man eine vergleichbare Bioverfügbarkeit.

Verteilung
Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Exenatide nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis beträgt 28 l.

Biotransformation und Ausscheidung
Nichtklinische Studien haben gezeigt, dass Exenatide hauptsächlich durch glomeruläre Filtration mit sich anschließender Proteolyse ausgeschieden wird. In klinischen Studien beträgt die mittlere scheinbare Clearance von Exenatide 9 l/h und die mittlere terminale Halbwertzeit 2,4 h. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften von Exenatide sind dosisunabhängig.

Besondere Patientengruppen
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion war die Exenatide-Clearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nur leicht reduziert (13 %ige Reduktion bei leichter und 36 %ige Reduktion bei mäßiger Nierenfunktionseinschränkung). Bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die Clearance signifikant um 84 % reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Exenatide wird hauptsächlich durch die Niere ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Blutkonzentration von Exenatide beeinflusst.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Exenatide.

Ältere Patienten
Langzeitdaten zu älteren Patienten liegen nur begrenzt vor, sie lassen allerdings auch bei einem fortgeschrittenen Alter bis zu etwa 75 Jahren keine markanten Veränderungen der Exenatide-Bioverfügbarkeit vermuten.

In einer Pharmakokinetik-Studie bei Typ-2-Diabetikern, führte die Gabe von 10 µg Exenatide bei 15 älteren Personen zwischen 75 und 85 Jahren im Vergleich zu 15 Personen zwischen 45 und 65 Jahren zu einem mittleren Anstieg der Bioverfügbarkeit (AUC) um 36 %. Dies ist wahrscheinlich auf die reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
In einer Pharmakokinetik Studie wurde 13 Typ-2-Diabetikern zwischen 12 und 16 Jahren eine Einzeldosis von 5 µg Exenatide verabreicht. Es zeigte sich eine leichte Verringerung der mittleren AUC (16 % niedriger) und C_{max} (25 % niedriger) im Vergleich zu den bei Erwachsenen ermittelten Werten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei weiblichen Ratten, denen Exenatide 2 Jahre lang gegeben wurde, kam es in der Gruppe mit der höchsten Dosis, 250 µg/kg/Tag, zu einer erhöhten Inzidenz von benignen C-Zelladenomen der Schilddrüse. Diese Dosis führte zu einer Exenatideexposition, die 130-fach über der humanen Exposition während Behandlung liegt. Adjustiert an das Überleben war diese Inzidenz statistisch nicht signifikant. Es gab keine tumorerzeugende Antwort bei männlichen Ratten oder bei Mäusen beider Geschlechter.

Tierstudien geben keine Hinweise auf direkte schädigende Wirkungen bezüglich Fruchtbarkeit oder Schwangerschaft. Hohen Exenatidedosen während des mittleren Abschnitts der Tragzeit hatte bei Mäusen Auswirkungen auf das Skelett und verringerte das Wachstum der Feten. Auch bei Kaninchen verringerte sich das Wachstum der Feten. Hohe Exenatide-Dosen im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten das neonatale Wachstum.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metacresol
Mannitol
Essigsäure 99 %
Natriumacetat-Trihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit der Pens nach erstmaligem Gebrauch: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Nach Anbruch
Nicht über 25 ºC lagern.
Der Pen soll nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahrt werden.
Die Schutzkappe sollte dem Pen wieder aufgesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaspatrone mit einem (Bromobutyl-)Gummikolben, einer Gummischeibe und einer Aluminiumkappe. Die Patronen sind in einen Fertigpen eingebaut.

Jeder Pen enthält 60 Dosen der sterilen, konservierten Lösung (etwa 1,2 ml).

Packungsgrößen zu 1 und 3 Pens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Injektionsnadeln sind nicht enthalten.

Für den BYETTA-Pen eignen sich Nadeln der Firma Becton-Dickinson.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient ist anzuweisen, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bedienungsanleitung
Der BYETTA-Pen darf nur von einer Person angewendet werden.
Die der Gebrauchsinformation beiliegende Bedienungsanleitung für den Pen muss sorgfältig befolgt werden. Der Pen wird ohne Nadel aufbewahrt.

BYETTA darf nicht verwendet werden, wenn Partikel zu erkennen sind, oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

BYETTA, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/362/001 – 2

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	20. Nov. 2006
Datum der Verlängerung der Zulassung:	20. Nov. 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYETTA 10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Dosis enthält 10 Mikrogramm (µg) Exenatide in 40 Mikrolitern (µl) (0,25 mg Exenatide pro ml).

Sonstige Bestandteile:
Jede Dosis enthält 88 µg Metacresol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion), Fertigpen

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit
- Metformin
- Sulfonylharnstoffen
- Thiazolidindionen
- Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat
- Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat

bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die BYETTA-Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 µg Exenatide zweimal täglich begonnen und mindestens einen Monat beibehalten werden, um die Verträglichkeit zu verbessern. Danach kann die Exenatide-Dosis auf 10 µg zweimal täglich erhöht werden, um die Blutzuckerkontrolle weiter zu verbessern. Eine Erhöhung der Dosis auf über 10 µg zweimal täglich wird nicht empfohlen.

BYETTA ist als Fertigpen erhältlich, der entweder 5 µg oder 10 µg Exenatide pro Dosis abgibt.

BYETTA wird vor der Morgen- und der Abendmahlzeit (oder vor zwei Hauptmahlzeiten während des Tages, die mindestens 6 Stunden auseinander liegen) gegeben und zwar zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 60 min vor der Mahlzeit. BYETTA **darf nicht** nach einer Mahlzeit angewendet werden. Falls eine Injektion versäumt wurde, ist die Behandlung mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortzusetzen.

BYETTA wird für Patienten mit Typ-2-Diabetes empfohlen, die bereits mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon und/oder einem Basalinsulin behandelt werden. Die BYETTA-Therapie kann auch bei zusätzlicher Gabe eines Basalinsulins fortgesetzt werden. Wenn BYETTA zusätzlich zu einer bestehenden Metformin- und/oder Pioglitazon-Therapie angewendet wird, kann die Metformin- und/oder Pioglitazon-Dosis unverändert bleiben, da im Vergleich zu einer alleinigen Metformin- und/oder Pioglitazon-Gabe kein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko zu erwarten ist. Wird BYETTA zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff-Präparat gegeben, muss eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Wird BYETTA in Kombination mit einem Basalinsulin gegeben, ist die Basalinsulin-Dosis zu überprüfen. Bei Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko, sollte eine Reduktion der Basalinsulin-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine tägliche Anpassung der BYETTA-Dosis an den vom Patienten selbst gemessenen Blutzuckerspiegel ist nicht erforderlich. Allerdings kann eine Kontrolle des Blutzuckers durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
BYETTA sollte bei Patienten > 70 Jahren mit Vorsicht angewendet werden und die Dosiseskalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen. Bei Patienten > 75 Jahren ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung von BYETTA erforderlich.

Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) sollte die Dosiseskalation von 5 µg auf 10 µg konservativ erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).
BYETTA wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Für Patienten unter 18 Jahren wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Exenatide nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).
Zur Zeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.2 vorgestellt, eine Empfehlung zur Dosierung kann allerdings nicht gemacht werden.

Art der Anwendung
Jede Dosis ist als eine subkutane Injektion in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm zu geben.
BYETTA und Basalinsulin müssen getrennt in 2 Injektionen verabreicht werden.

Informationen zur Bedienung des Pens entnehmen Sie bitte Abschnitt 6.6 und der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation beiliegt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BYETTA darf nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingesetzt werden.

BYETTA darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Einschränkung der Nierenfunktion
Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von 5 µg BYETTA Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. BYETTA wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt seltene Spontanberichte über Veränderungen der Nierenfunktion, diese beinhalten eine Erhöhung der Serumkreatininwerte, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, eine Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie ein akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte. Einige dieser Ereignisse traten bei Patienten auf, die gleichzeitig andere Vorkommnisse mit Auswirkung auf den Flüssigkeitshaushalt erlitten; dazu zählten Übelkeit, Erbrechen, und / oder Diarrhoe und/oder die Gabe von Pharmaka, die bekanntermaßen die Nierenfunktion / den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Die gleichzeitig gegebenen Arzneimittel beinhalteten ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, nichtsteroidale Antiphlogistika und Diuretika. Die beobachteten Änderungen der Nierenfunktion waren unter einer symptomatischen Behandlung und einem Absetzen der potentiell das Ereignis auslösenden Arzneimittel, einschließlich BYETTA, reversibel.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen
BYETTA wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, nicht untersucht. Die Behandlung ist häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden. Deshalb wird die Anwendung von BYETTA bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis
Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Selten wurde während der Behandlung mit BYETTA spontan über eine akute Pankreatitis berichtet. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen wurden jedoch nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitiden und/oder Todesfälle berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss BYETTA abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit BYETTA nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Co-Medikation
Die Wirkung von BYETTA, die Magenentleerung zu verlangsamen, kann Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption oral gegebener Arzneimittel verringern. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption erfordern oder eine enge therapeutische Breite haben, muss BYETTA mit Vorsicht eingesetzt werden. Genaue Empfehlungen bezüglich der Einnahme solcher Arzneimittel während einer BYETTA-Behandlung finden sich im Abschnitt 4.5.

Die gleichzeitige Gabe von BYETTA mit D-Phenylalanin-Derivaten (Meglitiniden), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderer GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

Patienten mit einem BMI ≤ 25
Die Erfahrung bei Patienten mit einem BMI ≤ 25 ist begrenzt.

Schneller Gewichtsverlust
Bei etwa 5 % der Patienten in klinischen Studien, die mit Exenatide behandelt wurden, wurde ein Gewichtsverlust von mehr als 1,5 kg wöchentlich beobachtet. Ein Gewichtsverlust in dieser Höhe kann schädliche Folgen haben, z. B. Cholelithiasis.

Hypoglykämie
Wenn BYETTA in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wurde, war die Inzidenz von Hypoglykämien im Vergleich zur Gabe von Placebo in Kombination mit Sulfonylharnstoff erhöht. In klinischen Studien hatten Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion, die in Kombination mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine erhöhte Hypoglykämie-Inzidenz. Um das mit der gleichzeitigen Gabe von Sulfonylharnstoff verbundene Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, muss eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Das Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von BYETTA, die Magenentleerung zu verlangsamen, kann Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption oral angewendeter Arzneimittel verringern. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die eine geringe therapeutische Breite haben oder eine enge klinische Überwachung erfordern, müssen sorgfältig kontrolliert werden. Solche Arzneimittel sollten bezüglich der BYETTA-Injektion auf standardisierte Weise gegeben werden. Sollen solche Arzneimittel zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden, sind Patienten anzuweisen, diese wenn möglich mit einer Mahlzeit einzunehmen, zu der BYETTA nicht gegeben wird.

Bei oral anzuwendenden Arzneimitteln, deren Wirkung im besonderen Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, z. B. Antibiotika, sind Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor der BYETTA-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die im Magen leicht abgebaut werden können, z. B. Protonenpumpenhemmer, sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach einer BYETTA-Injektion eingenommen werden.

Digoxin, Lisinopril und Warfarin
Wenn Digoxin, Lisinopril oder Warfarin 30 min nach Exenatide gegeben wurden, wurde eine t_{max}-Verschiebung von etwa 2 h beobachtet. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von C_{max} oder AUC beobachtet. Nach Markteinführung wurden allerdings Fälle von erhöhter Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und BYETTA berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Kumarinderivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns der Therapie sowie während der Erhöhung der BYETTA-Dosis die Thromboplastinzeit engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Metformin oder Sulfonylharnstoffe
Es ist nicht zu erwarten, dass BYETTA eine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin oder Sulfonylharnstoffen ausübt. Dementsprechend hängt der Zeitpunkt der Einnahme dieser Arzneimittel nicht von der BYETTA-Injektion ab.

Paracetamol
Paracetamol wurde beispielhaft als Arzneimittel benutzt, um die Wirkung von Exenatide auf die Magenentleerung zu messen. Wurden 1000 mg Paracetamol zusammen mit 10 µg BYETTA (0 h) sowie 1, 2 und 4 h nach der BYETTA-Injektion gegeben, wurden die Bioverfügbarkeit (AUC) von Paracetamol um 21 %, 23 %, 24 % bzw. 14 % verringert. C_{max} war um 37 %, 56 %, 54 % bzw. 41 % verringert; t_{max} erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 0,6 h auf 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h bzw. 1,6 h. Die Werte für AUC, C_{max} und t_{max} änderten sich nicht signifikant, wenn Paracetamol 1 Stunde vor der BYETTA-Injektion gegeben wurde. Aufgrund dieser Studienergebnisse ist eine Anpassung der Paracetamoldosis nicht erforderlich.

Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A (HMG CoA) Reduktase Inhibitoren
Wenn BYETTA (10 µg zweimal täglich) zusammen mit einer Einzeldosis Lovastatin (40 mg) gegeben wurde, waren im Vergleich zu alleiniger Lovastatin-Gabe AUC und C_{max} für Lovastatin um etwa 40 % bzw. 28 % verringert und T_{max} um 4 Stunden verzögert. Während der 30-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien war die gleichzeitige Gabe von BYETTA und HMG-CoA-Inhibitoren nicht mit einheitlichen Veränderungen der Blutfettwerte verbunden (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl eine Dosisanpassung nicht unbedingt erforderlich ist, sind möglicherweise Veränderungen der LDL- oder Gesamtcholesterolwerte zu erwarten. Daher müssen die Blutfettwerte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Ethinylestradiol und Levonorgestrel
Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor einer von zwei täglichen Byetta 10 µg Injektionen änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC), C_{max} oder C_{min}. Wird das orale Kontrazeptivum 30 Minuten nach der BYETTA-Injektion gegeben, ändert sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber C_{max} von Ethinylestradiol wird um 45 %, C_{max} von Levonorgestrel um 27 - 41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu einer Verschiebung von t_{max} um 2 – 4 Stunden. Der Rückgang von C_{max} hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Möchte eine Patientin schwanger werden, oder tritt eine Schwangerschaft ein, ist die BYETTA-Behandlung abzubrechen.

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von BYETTA während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. BYETTA sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, hier ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Exenatide in die Muttermilch ausgeschieden wird. BYETTA sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität
Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wird BYETTA in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder einem Basalinsulin angewendet, müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen sind überwiegend gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall). Die am häufigsten berichtete einzelne Nebenwirkung war Übelkeit, die zu Behandlungsbeginn auftrat und im Laufe der Behandlung abnahm. Es kann zu einer Hypoglykämie kommen, wenn BYETTA zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird. Die Nebenwirkungen von BYETTA waren meist leicht bis mäßig im Schweregrad.

Akute Pankreatitis und akutes Nierenversagen wurden nach der Markteinführung von Exenatide 2 x täglich selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aus Phase-3-Studien aufgeführt. Die Tabelle enthält Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und häufiger bei BYETTA behandelten Patienten als bei insulin- oder placebobehandelten Patienten auftraten. Die Tabelle enthält ebenfalls Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit ≥ 1 % auftraten und statistisch signifikant häufiger und/oder mindestens doppelt so häufig bei BYETTA behandelten Patienten als bei insulin- oder placebobehandelten Patienten auftraten.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Patienten-Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelberichte.

Tabelle 1: Aus kontrollierten Phase-3-Langzeitstudien berichtete Nebenwirkungen[1] und Spontanmeldungen[3]

Systemorganklasse / Bezeichnung der Nebenwirkung	**Häufigkeit des Auftretens**					
	sehr häufig	häufig	gelegent-lich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						
Anaphylaktische Reaktion					X[3]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Hypoglykämie (mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff)[2]	X[1]					
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff)	X[1]					
Verminderter Appetit		X[1]				
Dehydration, üblicherweise zusammen mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall				X[3]		
Erkrankungen des Nervensystems						

Kopfschmerzen [2]		X[1]				
Schwindel		X[1]				
Geschmacksstörung			X[3]			
Schläfrigkeit				X[3]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Intestinale Obstruktion				X[4]		
Übelkeit	X[1]					
Erbrechen	X[1]					
Durchfall	X[1]					
Dyspepsie		X[1]				
Abdominale Beschwerden		X[1]				
Gastroösophagealer Reflux		X[1]				
Meteorismus		X[1]				
Akute Pankreatitis				X[3]		
Aufstoßen			X[3]			
Verstopfung			X[3]			
Blähungen			X[3]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Vermehrtes Schwitzen [2]		X[1]				
Haarausfall				X[3]		
Makulöses und papulöses Exanthem				X[3]		
Juckreiz und/oder Urtikaria				X[3]		
Angioneurotisches Ödem				X[3]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtes Serumkreatinin				X[3]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gefühl der inneren Unruhe		X[1]				
Schwäche[2]		X[1]				
Reaktionen an der Injektionsstelle		X[1,3]				
Untersuchungen						
Gewichtsverlust		X[1]				
Erhöhte Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Warfarin-Gabe, teilweise Berichte über Blutungen						X

[1] Daten aus kontrollierten Phase-3-Studien gegen Placebo, Insulin glargin oder 30 % lösliches Insulin aspart/70 % Insulin aspart Protaminkristalle (biphasisches Insulin aspart) als Vergleichspräparate, in denen die Patienten ebenfalls Metformin, Thiazolidindione oder ein Sulfonylharnstoff-Derivat zusätzlich zu BYETTA oder dem Vergleichspräparat erhielten. (n= 1788 Patienten, die mindestens eine Dosis BYETTA erhalten haben.) Daten aus einer 30-wöchigen Studie, die BYETTA mit Insulin lispro verglich, wenn beide zusätzlich zur bestehenden Basalinsulin-Therapie (Insulin glargin) gegeben wurden, wurden nicht einbezogen.

[2] In kontrollierenden Studien gegen Insulin, in denen gleichzeitig Metformin und Sulfonylharnstoff gegeben wurden, war die Inzidenz dieser Nebenwirkungen ähnlich für Insulin- und BYETTA behandelte Patienten.

[3] Berichte nach Markteinführung

[4] Die Häufigkeit basiert auf der Datenbank klinischer Studien mit BYETTA mit n= 5227 (einschließlich aller abgeschlossenen Studien zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit).

Wenn BYETTA in Kombination mit einer Basalinsulin-Therapie eingesetzt wurde, waren Inzidenz und Art anderer beobachteter Nebenwirkungen ähnlich zu denen, die in den kontrollierten Studien mit Exenatide-Monotherapie, mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion bzw. mit oder ohne Metformin auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie
In Studien, bei denen Patienten mit BYETTA und einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, stieg die Inzidenz einer Hypoglykämie im Vergleich zu Placebo an (23,5 % und 25,2 % gegen 12,6 % und 3,3 %), anscheinend in Abhängigkeit sowohl von der BYETTA- als auch von der Sulfonylharnstoffdosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Inzidenz oder Schwere der Hypoglykämien unter Exenatide, wenn es zusammen mit einem Thiazolidindion-Präparat mit oder ohne Metformin gegeben wurde. Hypoglykämien wurde bei 11 % der Exenatide und 7 % der Placebo-Patienten berichtet.

Die meisten Hypoglykämien waren leicht bis mäßig und alle konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behoben werden.

In einer 30-wöchigen Studie, bei der BYETTA oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Basalinsulin-Therapie (Insulin glargin) gegeben wurde, wurde gemäß Prüfplan bei Patienten mit einem $HbA_{1c} \leq 8,0$ % die Basalinsulin-Dosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. In beiden Behandlungsarmen wurde titriert, um die angestrebten Nüchternblutzuckerwerte zu erreichen (siehe Abschnitt 5.1). Vergleicht man die BYETTA- mit der Placebogruppe, ergibt sich kein klinisch signifikanter Unterschied in der Hypoglykämie-Inzidenz (25 % bzw. 29 %). Es gab keine schwere Hypoglykämie in der BYETTA-Gruppe.

In einer 24-wöchigen Studie, bei der entweder Insulin lispro Protaminsuspension oder Insulin glargin zusätzlich zu einer bestehenden BYETTA/Metformin oder BYETTA/Metformin/Thiazolidindion-Therapie gegeben wurde, betrug die Inzidenz von Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie 18 % bzw. 9 % und von einem Patienten wurde eine schwere Hypoglykämie berichtet. Bei Patienten, bei denen die bestehende Therapie auch einen Sulfonylharnstoff beinhaltete, betrug die Inzidenz von Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie 48 % bzw. 54 %, von einem Patienten wurde eine schwere Hypoglykämie berichtet.

Übelkeit
Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Im Allgemeinen berichteten 40 – 50 % der Patienten, die mit 5 µg oder 10 µg BYETTA behandelt wurden, über ein mindestens einmaliges Auftreten von Übelkeit. Das Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.

In kontrollierten Langzeitstudien über mindestens 16 Wochen lag die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 8 % bei BYETTA behandelten, 3 % bei placebobehandelten und 1 % bei insulinbehandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren bei den mit BYETTA behandelten Patienten Übelkeit (4 % der Patienten) und Erbrechen (1 %). Bei placebobehandelten oder insulinbehandelten Patienten brachen < 1 % wegen Übelkeit oder Erbrechens ab.

In offenen Verlängerungsstudien berichteten mit BYETTA behandelte Patienten nach 82 Wochen über ähnliche unerwünschte Ereignisse, wie sie in kontrollierten Studien beobachtet worden waren.

Reaktionen an der Injektionsstelle
In kontrollierten Langzeitstudien (über mindestens 16 Wochen) berichteten etwa 5,1 % der mit BYETTA behandelten Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt und führten normalerweise nicht zu einem Absetzen von BYETTA.

Immunogenität
Entsprechend der potentiell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten aufgrund der Behandlung mit BYETTA gegen Exenatide gerichtete Antikörper bilden. Bei den meisten Patienten, die Antikörper entwickelten, gingen die Antikörpertiter im Laufe der Zeit zurück und blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums von 82 Wochen niedrig.

Der Prozentsatz von antikörperpositiven Patienten war in allen Studien etwa gleich. Bei Patienten, die gegen Exenatide gerichtete Antikörper entwickelten, traten tendenziell mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (z. B. Hautrötung und Jucken), andererseits aber traten unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer Art und Häufigkeit auf wie bei Patienten ohne gegen Exenatide gerichtete Antikörper. In den drei placebokontrollierten Studien (n= 963) hatten 38 % der Patienten nach 30 Wochen einen niedrigen Titer von gegen Exenatide gerichteten Antikörpern. Bei diesen Patienten war das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) im Allgemeinen vergleichbar zu der bei Patienten ohne Antikörpertiter. Zusätzlich hatten etwa 6 % der Patienten nach 30 Wochen höhere Antikörpertiter. Etwa die Hälfte dieser 6 % (3 % aller mit BYETTA behandelten Patienten in den kontrollierten Studien) zeigte keine offensichtliche Verbesserung der glykämischen Antwort durch BYETTA. In drei kontrollierten Vergleichsstudien (n= 790) gegen Insulin waren Wirksamkeit und beobachtete unerwünschte Ereignisse bei mit BYETTA behandelten Patienten unabhängig von den Antikörpertitern vergleichbar.

Die Untersuchung antikörperpositiver Proben aus einer unkontrollierten Langzeitstudie ergab keine signifikante Kreuzreaktivität mit ähnlichen endogenen Peptiden (Glucagon oder GLP-1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung können schwere Übelkeit, schweres Erbrechen und schnell sinkende Blutzuckerwerte gehören. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung (unter Umständen mit parenteraler Gabe) einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin, ATC-Code: A10BX04.

Wirkmechanismus
Exenatide ist ein Glucagon-like-Peptide-(GLP-1)-Rezeptoragonist, das verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) zeigt.

Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise mit der von humanem GLP-1 identisch. In *in vitro* Untersuchungen wurde für Exenatide gezeigt, dass es an den bekannten humanen GLP-1-Rezeptor bindet und ihn aktiviert. Zyklisches AMP und/oder andere intrazelluläre Signalbahnen vermitteln die Wirkung.

Exenatide erhöht glucoseabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen des Pankreas. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht dadurch die Insulinsekretion zurück. Wenn Exenatide allein in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet. Dies kann auf einen Glucose-abhängigen insulinotropen Mechanismus zurückgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Exenatide unterdrückt die Glucagonsekretion, die beim Typ-2-Diabetes bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glucagonkonzentrationen führen zu einer erniedrigten Glucoseabgabe der Leber. Exenatide beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glucagonwirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie.

Exenatide verlangsamt die Entleerung des Magens und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, in der mit der Nahrung aufgenommene Glucose in die Blutbahn gelangt.

Pharmakodynamische Wirkungen
BYETTA verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Blutzuckerkontrolle mittels eines Sofort- und Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

BYETTA-Studien mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder beiden als Ausgangstherapie

In die klinischen Studien waren 3945 Personen eingeschlossen (davon wurden 2997 mit Exenatide behandelt), 56 % waren männlich und 44 % weiblich. 319 Personen waren älter als 70 Jahre (davon wurden 230 mit Exenatide behandelt). 34 Personen waren älter als 75 Jahre (davon wurden 27 mit Exenatide behandelt).

BYETTA reduzierte HbA_{1c} und Körpergewicht in drei placebokontrollierten Studien bei 30 Wochen lang behandelten Patienten, unabhängig davon, ob BYETTA in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einer Kombination von beiden angewendet wurde. Diese Verringerung der HbA_{1c}-Werte wurden im Allgemeinen 12 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet. Siehe Tabelle 2. Die Verringerung der HbA_{1c}-Werte sowie des Körpergewichts hielten in der Untergruppe der Patienten, die zweimal täglich mit 10 µg BYETTA behandelt wurden, für mindestens 82 Wochen an. Dies gilt für Patienten, die an der Verlängerung der placebokontrollierten und nichtkontrollierten Studien teilgenommen haben (n= 137).

Tabelle 2: Kombinierte Ergebnisse der 30-wöchigen placebokontrollierten Studien („intent to treat"-Patienten)

	Placebo	BYETTA 5 µg zweimal täglich	BYETTA 10 µg zweimal täglich
N	483	480	483
HbA_{1c}(%), Ausgangswert	8,48	8,42	8,45
HbA_{1c}(%), Veränderung gegenüber Ausgangswert	-0,08	-0,59	-0,89
Anteil der Patienten (%), die $HbA_{1c} \leq 7\%$ erreichen	7,9	25,3	33,6

Anteil der Patienten (%), die $HbA_{1c} \leq 7\%$ erreichen (Patienten, die das jeweilige Studienprotokoll vollständig durchliefen)	10,0	29,6	38,5
Körpergewicht (kg), Ausgangswert	99,26	97,10	98,11
Veränderung des Körpergewichts gegenüber Ausgangswert (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

In Studien gegen Insulin verbesserte BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff statistisch und klinisch signifikant die Blutzuckerkontrolle, was durch eine Abnahme des HbA_{1c}-Wertes gemessen wurde. Die Wirkung der Behandlung war in einer 26-wöchigen Studie der einer Insulin-glargin-Behandlung vergleichbar (mittlere Insulindosis bei Studienende 24,9 IE/Tag bei einem Bereich von 4 – 95 IE/Tag) sowie in einer 52-wöchigen Studie der einer Behandlung mit biphasischen Insulin aspart (mittlere Insulindosis bei Studienende 24,4 IE/Tag bei einem Bereich von 3 – 78 IE/Tag). BYETTA reduzierte den HbA_{1c}-Wert von 8,21 % (n= 228) und 8,6 % (n= 222) um 1,13 und 1,01 %, während Insulin glargin diesen von 8,24 % (n= 227) um 1,10 % und biphasisches Insulin aspart diesen von 8,67 % (n= 224) um 0,86 reduzierte. In der 26-wöchigen Studie wurde mit BYETTA ein Gewichtsverlust von 2,3 kg (2,6 %) und in der 52-wöchigen Studie ein Gewichtsverlust von 2,5 kg (2,7 %) erreicht, während die Insulinbehandlung mit einer Gewichtszunahme verbunden war. Die Unterschiede bei der Behandlung (BYETTA minus Vergleichspräparat) betrugen -4,1 kg in der 26-wöchigen Studie und -5,4 kg in der 52-wöchigen Studie. Von Patienten selbstgemessene 7-Punkt Blutzuckerprofile (vor und nach den Mahlzeiten und um 3 Uhr morgens) zeigten postprandial nach einer BYETTA-Injektion im Vergleich zu Insulin signifikant reduzierte Glucosewerte. Im Allgemeinen waren die Blutzuckerkonzentrationen vor den Mahlzeiten bei den Insulinpatienten niedriger als bei den BYETTA-Patienten. Die mittleren täglichen Blutzuckerkonzentrationen waren bei Insulin und BYETTA ähnlich. In diesen Studien war die Hypoglykämieinzidenz bei BYETTA- und Insulin-Behandlung ähnlich.

<u>BYETTA-Studien mit Metformin, einem Thiazolidindion oder beiden als Ausgangstherapie</u>

Zwei placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt: BYETTA (n= 121 bzw. 111) oder Placebo (n= 112 bzw. 54) wurden in einer 16-wöchigen und in einer 26-wöchigen Studie zusätzlich zu einer bestehenden Thiazolidindion-Behandlung mit oder ohne Metformin gegeben. Von den BYETTA-Patienten wurden 12 % mit einem Thiazolidindion und BYETTA und 82 % mit einem Thiazolidindion, Metformin und BYETTA behandelt. BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) bewirkte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Ausgangswerts (-0,7 % gegen +0,1 %) sowie eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts (-1,5 kg gegen 0 kg) in der 16-wöchigen Studie. Die 26-wöchige Studie ergab ähnliche Ergebnisse mit einer im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c}-Ausgangswerts (-0,8 % gegen -0,1 %). Ein signifikanter Unterschied bei der Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungsgruppen war nicht gegeben (-1,4 gegen -0,8 kg).

Wenn BYETTA in Kombination mit einem Thiazolidindion gegeben wurde, war die Hypoglykämieinzidenz ähnlich zu der von Placebo in Kombination mit einem Thiazolidindion. Bei Patienten > 65 Jahren sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Erfahrung begrenzt. Die Inzidenz und Art anderer beobachteter Nebenwirkungen ähnelten denen, die in den 30-wöchigen kontrollierten Studien mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Metformin beobachtet wurden.

<u>BYETTA-Studien in Kombination mit Basalinsulin</u>

In einer 30-wöchigen Studie wurde entweder BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) oder Placebo zusätzlich zu Insulin glargin (mit oder ohne Metformin oder Pioglitazon oder mit beiden Substanzen zusammen) gegeben. Während der Studie wurde Insulin glargin innerhalb beider Behandlungsarme mit einem gängigen Algorithmus auf einen Nüchternblutzucker von etwa 5,6 mmol/l titriert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre, die mittlere Diabetesdauer 12,3 Jahre.

Am Ende der Studie zeigten die BYETTA-Patienten (n= 137) im Vergleich zu den Placebo-Patienten (n= 122) eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes sowie des Gewichtes. BYETTA senkte den HbA_{1c} um 1,7 % bei einem Ausgangswert von 8,3 %, während Placebo den HbA_{1c} um 1,0 % bei einem Ausgangswert von 8,5 % senkte. Der Anteil der Patienten, die einen $HbA_{1c} < 7$ % sowie einen $HbA_{1c} \leq 6,5$ % erreichten betrug 56 % bzw. 42 % mit BYTTA und 29 % bzw. 13 % mit Placebo. Unter BYETTA wurde bei einem Ausgangsgewicht von 95 kg ein Gewichtsverlust von 1,8 kg beobachtet, dem eine Gewichtszunahme bei Placebo in Höhe von 1,0 kg bei einem Ausgangsgewicht von 94 kg gegenübersteht.

In der BYETTA-Gruppe nahm die Insulindosis um 13 Einheiten täglich zu, im Vergleich zu 20 Einheiten täglich in der Placebo-Gruppe. BYETTA reduzierte den Nüchternblutzucker um 1,3 mmol/l, Placebo um 0,9 mmol/l. In der BYETTA-Gruppe gab es im Vergleich zu Placebo einen signifikant geringeren postprandialen Blutzuckeranstieg nach dem Frühstück (- 2,0 versus – 0,2 mmol/l) und nach dem Abendessen (- 1,6 versus + 0,1 mmol/l), es gab keine Unterschiede nach dem Mittagessen.

In einer 24-wöchigen Studie, bei der entweder Insulin lispro Protaminsuspension oder Insulin glargin zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit BYETTA in Kombination mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindion gegeben wurde, wurde der HbA_{1c} bei einem Ausgangswert von 8,2 % um 1,2 % (n= 170) bzw. um 1,4 % (n= 167) gesenkt. Eine Gewichtszunahme von 0,2 kg wurde bei mit Insulin lispro Protaminsuspension behandelten Patienten beobachtet (Ausgangsgewicht 102 kg) gegenüber einer Gewichtszunahme von 0,6 kg bei Insulin glargin Patienten (Ausgangsgewicht 103 kg).

In einer 30-wöchigen, offenen, aktiv kontrollierten vergleichenden Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von BYETTA (n= 315) gegenüber titriertem Insulin lispro dreimal täglich (n= 312) mit der Hintergrundtherapie von optimiertem Basalinsulin glargin und Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bewertet.

Nach einer Phase zur Optimierung von Basalinsulin (*basal insulin optimization*, BIO) wurden Patienten mit einem $HbA_{1c} > 7,0$ % randomisiert, entweder BYETTA oder Insulin lispro zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie von Insulin glargin und Metformin anzuwenden. In beiden Behandlungsgruppen titrierten die Patienten ihre Insulin-glargin-Dosis gemäß einem Algorithmus, der die aktuelle klinische Praxis widerspiegelt.

Alle Patienten des BYETTA-Arms erhielten zunächst für vier Wochen 5 µg zweimal täglich. Nach 4 Wochen wurde ihre Dosis auf 10 µg zweimal täglich erhöht. Patienten in der mit BYETTA behandelten Gruppe mit einem $HbA_{1c} \leq 8,0$ % zum Ende der BIO-Phase reduzierten ihre Insulin-glargin-Dosis um mindestens 10 %.

BYETTA senkte den HbA_{1c} vom Ausgangswert 8,3 % um 1,1 % und Insulin lispro senkte den HbA_{1c} vom Ausgangswert 8,2 % um 1,1 %. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit von BYETTA gegenüber titriertem Insulin lispro gezeigt. Der Patientenanteil, der einen $HbA_{1c} < 7$ % erreichte, betrug bei BYETTA 47,9 % und bei Insulin lispro 42,8 %. Mit BYETTA wurde ein Gewichtsverlust um 2,6 kg vom Ausgangswert von 89,9 kg beobachtet, während mit Insulin lispro eine Gewichtszunahme um 1,9 kg vom Ausgangswert von 89,3 kg beobachtet wurde.

<u>Nüchternblutfette</u>

BYETTA zeigte keine unerwünschten Effekte auf Lipidparameter. Ein Trend zur Abnahme von Triglyceriden in Verbindung mit Gewichtsverlust wurde beobachtet.

Betazell-Funktion
Klinische Studien mit BYETTA weisen auf eine verbesserte Betazellen-Funktion hin. Dabei wurden Messungen wie das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-B) und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin verwendet.

Eine pharmakodynamische Studie zeigte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (n= 13) eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine verbesserte zweite Phase der Insulinsekretion nach einem intravenösen Glucosebolus.

Körpergewicht
Mit BYETTA behandelte Patienten zeigten eine vergleichbare Reduktion des Körpergewichts, unabhängig vom Auftreten von Übelkeit, allerdings nahm die Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, in den kontrollierten Langzeitstudien von bis zu 52 Wochen stärker ab (mittlere Abnahme 2,4 kg im Vergleich zu 1,7 kg).

Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Exenatide die Nahrungsaufnahme über einen verringerten Appetit und ein erhöhtes Sättigungsgefühl reduziert.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat BYETTA von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit Typ-2-Diabetes mellitus zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Nach subkutaner Gabe an Typ-2-Diabetiker erreicht Exenatide eine mediane Spitzenplasmakonzentration nach 2 h. Die mittlere Spitzenkonzentration von Exenatide (C_{max}) betrug 211 pg/ml und die mittlere Bioverfügbarkeit ($AUC_{0-\infty}$) betrug 1036 pg•h/ml nach einer subkutanen Gabe von 10 µg Exenatide. Die Bioverfügbarkeit von Exenatide erhöhte sich proportional über die therapeutischen Dosisbereich von 5 µg bis 10 µg. Mit einer subkutaner Gabe von Exenatide in Abdomen, Oberschenkel oder Arm erreicht man eine vergleichbare Bioverfügbarkeit.

Verteilung
Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Exenatide nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis beträgt 28 l.

Biotransformation und Ausscheidung
Nichtklinische Studien haben gezeigt, dass Exenatide hauptsächlich durch glomeruläre Filtration mit sich anschließender Proteolyse ausgeschieden wird. In klinischen Studien beträgt die mittlere scheinbare Clearance von Exenatide 9 l/h und die mittlere terminale Halbwertzeit 2,4 h. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften von Exenatide sind dosisunabhängig.

Besondere Patientengruppen
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion war die Exenatide-Clearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nur leicht reduziert (13 %ige Reduktion bei leichter und 36 %ige Reduktion bei mäßiger Nierenfunktionseinschränkung). Bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die Clearance signifikant um 84 % reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Exenatide wird hauptsächlich durch die Niere ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Blutkonzentration von Exenatide beeinflusst.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Exenatide.

Ältere Patienten
Langzeitdaten zu älteren Patienten liegen nur begrenzt vor, sie lassen allerdings auch bei einem fortgeschrittenen Alter bis zu etwa 75 Jahren keine markanten Veränderungen der Exenatide-Bioverfügbarkeit vermuten.
In einer Pharmakokinetik-Studie bei Typ-2-Diabetikern, führte die Gabe von 10 µg Exenatide bei 15 älteren Personen zwischen 75 und 85 Jahren im Vergleich zu 15 Personen zwischen 45 und 65 Jahren zu einem mittleren Anstieg der Bioverfügbarkeit (AUC) um 36 %. Dies ist wahrscheinlich auf die reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
In einer Pharmakokinetik Studie wurde 13 Typ-2-Diabetikern zwischen 12 und 16 Jahren eine Einzeldosis von 5 µg Exenatide verabreicht. Es zeigte sich eine leichte Verringerung der mittleren AUC (16 % niedriger) und C_{max} (25 % niedriger) im Vergleich zu den bei Erwachsenen ermittelten Werten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei weiblichen Ratten, denen Exenatide 2 Jahre lang gegeben wurde, kam es in der Gruppe mit der höchsten Dosis, 250 µg/kg/Tag, zu einer erhöhten Inzidenz von benignen C-Zelladenomen der Schilddrüse. Diese Dosis führte zu einer Exenatideexposition, die 130-fach über der humanen Exposition während Behandlung liegt. Adjustiert an das Überleben war diese Inzidenz statistisch nicht signifikant. Es gab keine tumorerzeugende Antwort bei männlichen Ratten oder bei Mäusen beider Geschlechter.

Tierstudien geben keine Hinweise auf direkte schädigende Wirkungen bezüglich Fruchtbarkeit oder Schwangerschaft. Hohen Exenatidedosen während des mittleren Abschnitts der Tragzeit hatte bei Mäusen Auswirkungen auf das Skelett und verringerte das Wachstum der Feten. Auch bei Kaninchen verringerte sich das Wachstum der Feten. Hohe Exenatide-Dosen im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten das neonatale Wachstum.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metacresol
Mannitol
Essigsäure 99 %
Natriumacetat-Trihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit der Pens nach erstmaligem Gebrauch: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.

Nach Anbruch
Nicht über 25 ºC lagern.
Der Pen soll nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahrt werden.
Die Schutzkappe sollte dem Pen wieder aufgesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaspatrone mit einem (Bromobutyl-)Gummikolben, einer Gummischeibe und einer Aluminiumkappe. Die Patronen sind in einen Fertigpen eingebaut.

Jeder Pen enthält 60 Dosen der sterilen, konservierten Lösung (etwa 2,4 ml).

Packungsgrößen zu 1 und 3 Pens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Injektionsnadeln sind nicht enthalten.

Für den BYETTA-Pen eignen sich Nadeln der Firma Becton-Dickinson.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient ist anzuweisen, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Bedienungsanleitung
Der BYETTA-Pen darf nur von einer Person angewendet werden.
Die der Gebrauchsinformation beiliegende Bedienungsanleitung für den Pen muss sorgfältig befolgt werden. Der Pen wird ohne Nadel aufbewahrt.

BYETTA darf nicht verwendet werden, wenn Partikel zu erkennen sind, oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

BYETTA, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/362/003 – 4

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	20. Nov. 2006
Datum der Verlängerung der Zulassung:	20. Nov. 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON EINER (1er oder 3er Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen
Exenatide

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Dosis enthält 5 Mikrogramm Exenatide.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Essigsäure 99 %, Natriumacetat-Trihydrat, Wasser für Injektionszwecke
Enthält Metacresol. Beachten Sie die Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, Fertigpen
1 Fertigpen (60 Dosen)
3 Fertigpens (3 x 60 Dosen)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zweimal täglich

Packungsbeilage und Bedienungsanleitung für den Pen beachten.

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Verwerfen Sie den Pen 30 Tage nach Anbruch.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Während der 30-tägigen Anwendungsdauer nicht über 25 ºC lagern.
Nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.
Setzen Sie die Pen-Schutzkappe wieder auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/362/001
EU/1/06/362/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

byetta 5

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

BYETTA 5 µg Injektion
Exenatide
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Dosen (1,2 ml)

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca AB

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON EINER (1er oder 3er Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYETTA® 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen
Exenatide

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Dosis enthält 10 Mikrogramm Exenatide.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Essigsäure 99 %, Natriumacetat-Trihydrat, Wasser für Injektionszwecke
Enthält Metacresol. Beachten Sie die Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung, Fertigpen
1 Fertigpen (60 Dosen)
3 Fertigpens (3 x 60 Dosen)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

zweimal täglich

Packungsbeilage und Bedienungsanleitung für den Pen beachten.

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwerfen Sie den Pen 30 Tage nach Anbruch.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Während der 30-tägigen Anwendungsdauer nicht über 25 ºC lagern.
Nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.
Setzen Sie die Pen-Schutzkappe wieder auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/362/003
EU/1/06/362/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

byetta 10

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

BYETTA 10 µg Injektion
Exenatide
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Dosen (2,4 ml)

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca AB

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Byetta 5 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen
Byetta 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen
Exenatide

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Byetta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Byetta beachten?
3. Wie ist Byetta anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Byetta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Byetta und wofür wird es angewendet?

Byetta enthält den Wirkstoff Exenatide. Byetta ist ein injizierbares Arzneimittel, das zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-2-(nicht insulinpflichtigem)-Diabetes angewendet wird.

Byetta wird in Kombination mit anderen Antidiabetika wie Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen und Basalinsulin (lang wirksames Insulin) eingesetzt. Dies sind andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes. Zusätzlich verschreibt Ihr Arzt Ihnen jetzt Byetta, das hilft, Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Behalten Sie Ihren Diät- und Bewegungsplan bei.

Sie sind Diabetiker, weil Ihre Bauchspeicheldrüse nicht genug Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, oder wenn Ihr Körper nicht in der Lage ist, das Insulin richtig zu nutzen. Der Wirkstoff in Byetta hilft Ihrem Körper, die Insulinproduktion bei hohen Blutzuckerspiegeln zu erhöhen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Byetta beachten?

Byetta darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Exenatide oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über Folgendes, bevor Sie Byetta anwenden:
- Wenn Sie Byetta in Kombination mit Sulfonylharnstoff anwenden, da ein niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) auftreten kann. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines Ihrer Arzneimittel einen Sulfonylharnstoff enthält.
- Byetta darf nicht angewendet werden, wenn Sie Typ-1-Diabetiker sind oder eine diabetische Ketoazidose (eine gefährliche, durch Diabetes bedingte Stoffwechselentgleisung) entwickelt haben.
- Byetta muss unter die Haut gespritzt werden, nicht in eine Vene und nicht in einen Muskel.
- Wenn Sie schwere Probleme mit Ihrer Magenentleerung (einschließlich Gastroparese [Magenlähmung]) oder bei der Verdauung haben, wird die Anwendung von Byetta nicht empfohlen. Byetta verlangsamt die Magenentleerung, sodass Nahrung langsamer Ihren Magen passiert.
- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals unter einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) gelitten haben (siehe Abschnitt 4).
- Es gibt nur wenig Erfahrung zur Anwendung von Byetta bei Patienten mit einem BMI (Body-Mass-Index) ≤ 25.
- Es gibt nur wenig Erfahrung zur Anwendung von Byetta bei Patienten mit Nierenproblemen. Die Anwendung von Byetta ist nicht angezeigt, wenn Sie unter einer schweren Nierenerkrankung leiden oder Dialysepatient sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrung zur Anwendung von Byetta bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Daher wird die Anwendung von Byetta bei Patienten dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Byetta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Fragen Sie Ihren Arzt, ob andere Tabletten zu einer anderen Uhrzeit eingenommen werden sollen, weil Byetta die Magenentleerung verlangsamt und Arzneimittel beeinflussen kann, die den Magen schnell passieren sollen.

Es kann notwendig sein, magensaftresistente Tabletten oder Kapseln (z. B. Protonenpumpen-Inhibitoren), die nicht zu lange in Ihrem Magen bleiben sollen, eine Stunde vor oder vier Stunden nach der Byetta-Gabe einzunehmen.

Es kann notwendig sein, bestimmte Antibiotika eine Stunde vor der Byetta-Gabe einzunehmen.

Bei Tabletten, die Sie mit einer Mahlzeit einnehmen sollen, wird es das Beste sein, diese zu einer Mahlzeit einzunehmen, zu der Byetta nicht gespritzt wird.

Die Anwendung von Byetta zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, die auf dieselbe Art wirken wie Byetta (z. B. Liraglutid und Bydureon [Exenatide 1 x wöchentlich]), wird nicht empfohlen.

Anwendung von Byetta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Wenden Sie Byetta irgendwann innerhalb von 60 Minuten (1 Stunde) **vor** dem Essen an (siehe 3. „Wie ist Byetta anzuwenden?“).
Wenden Sie Byetta **nicht** nach dem Essen an.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Byetta Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da Byetta während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Byetta in Ihre Milch gelangt. Byetta sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie Byetta in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin anwenden, kann es zu einem niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) kommen. Eine Hypoglykämie kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Bedenken Sie dies bitte in allen Situationen, in denen Sie sich und andere Personen einem Risiko aussetzen könnten (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen).

Byetta enthält Metacresol
Metacresol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Byetta enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Byetta anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Byetta ist in zwei Stärken verfügbar: Byetta 5 Mikrogramm und Byetta 10 Mikrogramm. Ihr Arzt wird Sie auffordern, die Behandlung mit der Gabe von zweimal täglich Byetta 5 Mikrogramm zu beginnen. Nachdem Sie Byetta 5 Mikrogramm 30 Tage lang zweimal täglich gespritzt haben, kann der Arzt Ihre Dosis auf Byetta 10 Mikrogramm zweimal täglich erhöhen.

Wenn Sie älter als 70 Jahre sind oder Nierenfunktionsstörungen haben, kann es länger dauern, bis Sie die Byetta-5-Mikrogramm-Dosis tolerieren, und daher wird Ihr Arzt die Dosis unter Umständen nicht erhöhen.

Mit einer Injektion aus Ihrem Fertigpen erhalten Sie jeweils Ihre volle Dosis. Ändern Sie nicht Ihre Dosis, ohne dass Ihr Arzt es Ihnen vorgeschrieben hat.

Byetta soll irgendwann innerhalb von 60 Minuten (1 Stunde) **vor** Ihrem Frühstück und Ihrer Abendmahlzeit gespritzt werden, oder vor 2 Ihrer täglichen Hauptmahlzeiten, die mindestens 6 Stunden auseinanderliegen sollten. Spritzen Sie Byetta **nicht nach** einer Mahlzeit.

Spritzen Sie Byetta unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Oberschenkels, Ihres Bauches (Abdomen) oder Ihres Oberarms. Wenn Sie Byetta gleichzeitig mit einem Insulin anwenden, müssen Sie dieses getrennt spritzen.

Sie brauchen **nicht** täglich Ihren Blutzuckerspiegel zu messen, um die Byetta-Dosis zu bestimmen. Wenn Sie allerdings gleichzeitig ein Sulfonylharnstoffpräparat oder ein Insulin anwenden, kann Ihr Arzt Sie auffordern, Ihren Blutzuckerspiegel zu überprüfen, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen.

Für Hinweise zum Gebrauch des Byetta-Pens lesen Sie bitte die anliegende Pen-Bedienungsanleitung.

Vor der ersten Anwendung muss Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie Sie Byetta spritzen.

Für den Byetta-Pen eignen sich Nadeln der Firma Becton-Dickinson. Injektionsnadeln sind nicht enthalten.

Nehmen Sie für jede Injektion eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie diese immer nach Gebrauch. Dieses Arzneimittel ist nur für Sie, verwenden Sie nur Ihren eigenen Byetta-Pen.

Wenn Sie eine größere Menge von Byetta angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Byetta angewendet haben, benötigen Sie unter Umständen sofortige ärztliche Hilfe. Zu viel Byetta kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Symptome einer Unterzuckerung hervorrufen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie die Anwendung von Byetta vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis Byetta ausgelassen haben, lassen Sie diese Dosis ausfallen und nehmen Sie die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt. Spritzen Sie **keine** Extradosis und erhöhen Sie auch nicht die nächste Dosis, um die ausgelassene Menge Byetta auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Byetta abbrechen

Wenn Sie meinen, Sie sollten die Anwendung von Byetta abbrechen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Wenn Sie Byetta absetzen, kann dies Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) wurden sehr selten berichtet (kann bis zu 1 von 10.000 Patienten betreffen).

Sie müssen sofort Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie folgende Symptome bekommen:
- Geschwollenes Gesicht, Zunge oder Kehle
- Schluckbeschwerden
- Ausschlag und Atemnot

Über Fälle einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei Byetta-Patienten selten berichtet (kann bis zu 1 von 1.000 Patienten betreffen). Eine Pankreatitis ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohende Erkrankung.

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals an einer Pankreatitis, Gallensteinen oder Alkoholismus litten oder sehr hohe Blutfett-Werte (Triglyceride) hatten. All dies kann Ihr Risiko, eine Pankreatitis zu bekommen oder wieder zu bekommen, erhöhen, unabhängig davon, ob Sie mit Byetta behandelt oder nicht behandelt werden.

- STOPPEN Sie die Anwendung von Byetta und nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf, falls Sie **starke und anhaltende** Bauchschmerzen, mit oder ohne Erbrechen, bekommen, da Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) haben könnten.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Byetta (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen):
- Übelkeit (Übelkeit tritt sehr häufig bei Behandlungsbeginn auf, lässt aber bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit nach)
- Erbrechen
- Durchfall
- Unterzuckerung

Wenn Byetta zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff oder ein Insulin** enthält, angewendet wird, kann es sehr häufig zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie, im Allgemeinen leicht bis mäßig) kommen. Die Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis muss möglicherweise reduziert werden, wenn Sie Byetta anwenden. Zeichen und Symptome einer Unterzuckerung können sein: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hunger, Herzjagen, Schwitzen und ein Gefühl der inneren Unruhe. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie eine Unterzuckerung behandeln müssen.

Häufige Nebenwirkungen von Byetta (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Gefühl der inneren Unruhe
- Bauchschmerzen
- Blähungen
- Verdauungsstörung
- vermehrtes Schwitzen
- Abgeschlagenheit
- Sodbrennen
- Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung)
- Gewichtsverlust
- verminderter Appetit

Byetta kann Ihren Appetit, die Menge, die Sie essen, und Ihr Gewicht verringern.
Wenn Sie zu schnell an Gewicht verlieren (mehr als 1,5 kg wöchentlich), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, da dies möglicherweise nicht gut für Sie ist.

Gelegentliche Nebenwirkungen von Byetta (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):
- ungewohnter Geschmack im Mund
- Aufstoßen
- Verstopfung
- Blähungen

Seltene Nebenwirkungen von Byetta:
- intestinale Obstruktion (Darmverschluss)
- Angioödeme (Anschwellen des Gesichts und der Kehle)
- Überempfindlichkeit (Ausschlag, Jucken und schnelles Anschwellen des Halses, Gesichts, Mundes oder der Kehle)
- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Dehydratation (Austrocknen), manchmal in Verbindung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion
- Schläfrigkeit
- Haarausfall

Zusätzlich wurde über einige **weitere Nebenwirkungen** berichtet (Häufigkeit nicht bekannt, auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Änderung der Blutgerinnung (Thromboplastinzeit) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin wurde berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Byetta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett und Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nach Anbruch ist der Byetta-Pen 30 Tage lang bei einer Temperatur unter 25 °C aufzubewahren.

Setzen Sie die Pen-Schutzkappe wieder auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. Verwerfen Sie Byetta, das eingefroren war.

Benutzen Sie einen Byetta-Pen nur 30 Tage lang. Entsorgen Sie einen Byetta-Pen 30 Tage nach Anbruch, auch wenn sich noch etwas Arzneimittel im Pen befindet.

Sie dürfen Byetta nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass Teilchen in der Lösung sind oder die Lösung trüb oder gefärbt ist.

Bewahren Sie den Byetta-Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel auf. Eine aufgeschraubte Nadel kann zu einem Austritt des Arzneimittels aus dem Byetta-Pen oder zu Luftblasenbildung in der Patrone führen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Byetta enthält

- Der Wirkstoff ist Exenatide.
- Es sind zwei verschiedene Fertigpens verfügbar: einer zur Gabe von 5 Mikrogramm und ein zweiter zur Gabe von 10 Mikrogramm .
- Jede Dosis von Byetta 5 Mikrogramm Injektionslösung (Injektion) enthält 5 Mikrogramm Exenatide in 20 Mikrolitern.
- Jede Dosis von Byetta 10 Mikrogramm Injektionslösung (Injektion) enthält 10 Mikrogramm Exenatide in 40 Mikrolitern.
- Jeder Milliliter (ml) Injektionslösung enthält 0,25 Milligramm (mg) Exenatide.

- Die sonstigen Bestandteile sind Metacresol (44 Mikrogramm/Dosis bei Byetta 5 Mikrogramm Injektionslösung und 88 Mikrogramm/Dosis bei Byetta 10 Mikrogramm Injektionslösung), Mannitol, Essigsäure 99 %, Natriumacetat-Trihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Byetta aussieht und Inhalt der Packung

Byetta ist eine klare, farblose Flüssigkeit (Injektionslösung), die in die Glaspatrone des Pens abgefüllt wurde. Wenn ein Pen leer ist, können Sie ihn nicht wiederverwenden. Jeder Pen hat 60 Dosen für 30 Tage zweimal tägliches Spritzen.

Byetta ist erhältlich in Packungen mit einem und drei Pens. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN PEN

Abschnitt 1. WAS SIE ÜBER IHREN BYETTA-PEN WISSEN MÜSSEN
Lesen Sie diesen Abschnitt vollständig, bevor Sie beginnen. Lesen Sie dann Abschnitt 2 "Vorbereitung des Pens".

BYETTA 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen
(Exenatide)

Lesen Sie diese Bedienungsanleitung sorgfältig, BEVOR Sie Ihren BYETTA-Pen benutzen. Lesen Sie ebenfalls die BYETTA-Gebrauchsinformation, die in der BYETTA-Faltschachtel enthalten ist.

Sie müssen den Pen korrekt bedienen, um den größtmöglichen Nutzen von BYETTA zu haben. Sollten Sie die Bedienungsanleitung nicht genau befolgen, kann dies eine falsche Dosis, einen defekten Pen oder eine Infektion zur Folge haben.

Diese Anweisungen ersetzen nicht ein Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihren gesundheitlichen Zustand und über Ihre Behandlung. Sollten Sie bei der Bedienung Ihres BYETTA-Pens Probleme haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder Ihrer Diabetesberaterin.

WICHTIGE INFORMATIONEN ÜBER IHREN BYETTA-PEN

- BYETTA wird zweimal täglich injiziert. Der Pen enthält genug Arzneimittel für eine 30-tägige Behandlung. Es ist nicht nötig, eine Dosis abzumessen, der Pen übernimmt das Abmessen der Dosis für Sie.
- **FÜLLEN SIE DAS ARZNEIMITTEL NICHT VON DEM BYETTA-PEN IN EINE SPRITZE UM.**
- Wenn ein beliebiges Teil Ihres Pens defekt oder beschädigt zu sein scheint, benutzen Sie den Pen nicht.
- **Verwenden Sie nur Ihren eigenen Pen und Ihre eigenen Nadeln, da ansonsten die Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern besteht.**
- Dieser Pen wird für Blinde oder Sehbehinderte nicht empfohlen. In solchen Fällen wird Hilfe durch eine Person erforderlich sein, die in der Anwendung des Pens unterrichtet wurde.
- Arzt, Apotheker, Diabetesberaterin und Pflegepersonal haben die geltenden Vorschriften bezüglich der Handhabung der Nadeln zu befolgen.
- **Befolgen Sie die Anweisungen für eine hygienische Spritztechnik, wie Sie es von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin gelernt haben.**
- Befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 2 zur Vorbereitung eines neuen Pens nur vor dem ersten Gebrauch.
- Befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 3 vor jeder Injektion.

INJEKTIONSNADELN

Für Ihren BYETTA-Pen eignen sich Pen-Injektionsnadeln der Firma Becton-Dickinson.

Soll ich für jede Injektion eine neue Nadel verwenden?

- Ja. Benutzen Sie die Nadeln nicht mehrmals.
- Entfernen Sie die Nadeln sofort nach jeder Injektion. Das wird helfen, ein Auslaufen von BYETTA, die Bildung von Luftblasen und ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden sowie das Risiko einer Infektion zu minimieren.
- Drücken Sie nie den Injektionsknopf des Pens, bevor eine Nadel aufgesetzt ist.

Wie entsorge ich meine Nadeln?

- Entsorgen Sie benutzte Nadeln in ein durchstichsicheres Behältnis oder gemäß den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Diabetesberaterin oder Ihres Apothekers.
- Entsorgen Sie den Pen nicht mit aufgesetzter Nadel.

AUFBEWAHRUNG DES BYETTA-PENS

Wie soll ich meinen BYETTA-Pen aufbewahren?

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren. Verwerfen Sie jeden BYETTA-Pen, der eingefroren war.
- Bewahren Sie Ihren BYETTA-Pen nach Anbruch unter 25 °C auf.
- Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf den Pen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie den BYETTA-Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel auf. Bei aufgeschraubter Nadel kann Arzneimittel aus dem BYETTA-Pen auslaufen und es kann zur Luftblasenbildung in der Patrone kommen.

Bewahren Sie Pen und Nadeln für Kinder unzugänglich auf.

Wie lange kann ich einen BYETTA-Pen benutzen?

- Nachdem Sie die Vorbereitung eines neuen Pens durchgeführt haben, können Sie Ihren BYETTA-Pen 30 Tage lang verwenden. **Entsorgen Sie einen angebrochenen BYETTA-Pen nach 30 Tagen auch dann, wenn noch eine kleine Menge des Arzneimittels im Pen sein sollte.**
- Notieren Sie hier das Datum des ersten Gebrauchs und das Datum für die Entsorgung nach 30 Tagen.

Erster Gebrauch am:

Pen entsorgen am:

- BYETTA darf nicht nach Ablauf des auf dem Etikett und der Faltschachtel nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatums angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Wie kann ich meinen BYETTA-Pen reinigen?

- Falls notwendig, wischen Sie das Äußere des Pens mit einem sauberen, feuchten Tuch ab.
- Weiße Partikel können sich bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auf der äußersten Spitze der Patrone ablagern. Sie können diese mit einem Alkoholtupfer entfernen.

Bitte beachten Sie die beiliegende BYETTA-Gebrauchsinformation. Sollten Sie zusätzliche Informationen benötigen, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Ihre Diabetesberaterin.

Abschnitt 2. VORBEREITUNG DES PENS

Lesen und befolgen Sie die Anweisungen in diesem Abschnitt erst, nachdem Sie Abschnitt 1 – Was Sie über Ihren BYETTA-Pen wissen müssen – gelesen haben.

Führen Sie die Vorbereitung eines neuen Pens direkt vor dem ersten Gebrauch dieses Pens durch. Führen Sie die **Vorbereitung eines neuen Pens** nur **einmal** durch. **Wiederholen Sie** die

Vorbereitung eines neuen Pens **nicht** vor jedem Routinegebrauch. Sollten Sie dies dennoch tun, reicht das BYETTA in Ihrem Pen nicht für eine 30-tägige Behandlung.

TEILE DES BYETTA-PENS

Blaue Pen-Schutzkappe | Patrone | BYETTA-Lösung | Etikett | Dosierfenster | Dosierknopf | Injektionsknopf

TEILE DER PEN-NADEL
(Nadeln werden nicht bereitgestellt)

äußere Nadelschutzkappe | innere Nadelschutzkappe | Nadel | Schutzpapier

SYMBOLE IM DOSIERFENSTER

- Der Dosierknopf kann herausgezogen werden.
- Die Dosis kann durch Drehen eingestellt werden.
- Die Injektion von 5 Mikrogramm (µg) kann erfolgen.
- Der Dosierknopf ist gedrückt und eine neue Dosis kann eingestellt werden.

VORBEREITUNG DES NEUEN PENS – FÜHREN SIE DIESE NUR EINMAL DURCH

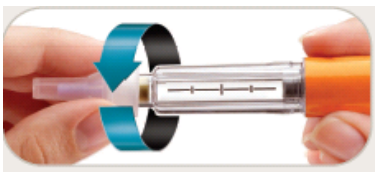
SCHRITT A Überprüfung des Pens

- Waschen Sie die Hände vor Gebrauch des Pens.
- Überprüfen Sie das Etikett des Pens, um sicher zu sein, dass es Ihr 5-Mikrogramm-Pen ist.
- Ziehen Sie die blaue Pen-Schutzkappe ab.

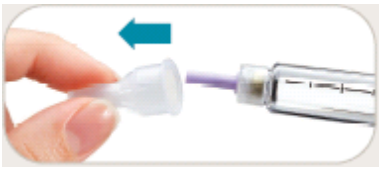
Überprüfen Sie das BYETTA in der Patrone. Die Lösung muss klar, farblos und frei von Teilchen sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie den Pen nicht.

Beachten Sie: Eine kleine Luftblase in der Patrone ist normal.

SCHRITT B Aufsetzen der Nadel



- Entfernen Sie das Schutzpapier von der äußeren Nadelschutzkappe.
- **Drücken** Sie die mit der Schutzkappe versehene Nadel **gerade** auf den Pen, dann drehen Sie die Nadel, bis sie festsitzt.



- Ziehen Sie die äußere Nadelschutzkappe ab. Werfen Sie diese **nicht** weg. Die äußere Nadelschutzkappe wird noch einmal gebraucht, um nach der Injektion die Nadel vom Pen zu entfernen.

- Ziehen Sie die innere Nadelschutzkappe ab und entsorgen Sie diese. Möglicherweise sehen Sie einen kleinen Tropfen Flüssigkeit. Dies ist normal.

SCHRITT C Einstellen der Dosis

- Überprüfen Sie, dass → im Dosierfenster erscheint. Ist dies nicht der Fall, drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn **bis zum Stopp** und bis → im Dosierfenster erscheint.

- **Ziehen Sie den Dosierknopf bis zum Stopp heraus** und bis ↑ im Dosierfenster erscheint.

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp** bei der 5. Stellen Sie sicher, dass sich die unterstrichene 5 in der Mitte des Dosierfensters befindet.

Beachten Sie: Sollten Sie den Dosierknopf nicht im Uhrzeigersinn bis zur 5 drehen können, lesen Sie Frage Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT D Vorbereitung des Pens

- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben von sich weg.

DRÜCKEN & HALTEN

- **Drücken Sie den Injektionsknopf mit Ihrem Daumen fest bis zum Stopp**. Dann halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und **zählen langsam bis 5**.
- **Sollten Sie keinen dünnen Strahl oder mehrere Tropfen aus der Nadelspitze austreten sehen, wiederholen Sie die Schritte C und D.**

- Die Vorbereitung des Pens ist abgeschlossen, wenn ein in der Mitte des Dosierfensters erscheint UND wenn Sie gesehen haben, wie ein dünner Strahl oder mehrere Tropfen aus der Nadelspitze austreten.

Beachten Sie: Wenn Sie nach 4 Versuchen keine Flüssigkeit austreten sehen, lesen Sie Frage Nr. 3 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT E Vorbereitung des neuen Pens abschließen

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp und bis** im Dosierfenster erscheint.
- Die Vorbereitung des neuen Pens ist nun abgeschlossen. Wiederholen Sie die Schritte in Abschnitt 2 nicht während des Routinegebrauchs. Sollten Sie dies tun, reicht das BYETTA nicht für eine 30-tägige Behandlung.
- Sie können sich jetzt Ihre erste Dosis BYETTA verabreichen.
- **Fahren Sie in Abschnitt 3 mit Schritt 3 fort, um Ihre erste Routinedosis zu applizieren.**

Beachten Sie: Wenn Sie den Dosierknopf nicht drehen können, lesen Sie Frage Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

Abschnitt 3. ROUTINEGEBRAUCH

Nachdem Sie jetzt die Vorbereitung des neuen Pens beendet haben, befolgen Sie Abschnitt 3 bei **jeder** ihrer Injektionen.

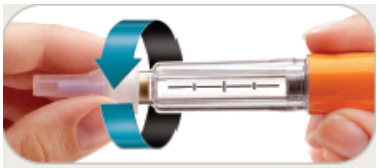
SCHRITT 1 Überprüfung des Pens

- Waschen Sie die Hände vor Gebrauch des Pens.
- Überprüfen Sie das Etikett des Pens, um sicher zu sein, dass es Ihr 5-Mikrogramm-Pen ist.
- Ziehen Sie die blaue Pen-Schutzkappe ab.

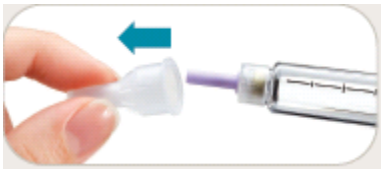
- Überprüfen Sie das BYETTA in der Patrone.
- Die Lösung muss klar, farblos und frei von Teilchen sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie den Pen nicht.

Beachten Sie: Eine kleine Luftblase wird Sie nicht schädigen oder Ihre Dosis beeinflussen.

SCHRITT 2 Aufsetzen der Nadel



- Entfernen Sie das Schutzpapier von der äußeren Nadelschutzkappe.
- **Drücken** Sie die mit der Schutzkappe versehene Nadel **gerade** auf den Pen, dann **drehen** Sie die Nadel, bis sie festsitzt.



- Ziehen Sie die äußere Nadelschutzkappe ab. Werfen Sie diese **nicht** weg. Die äußere Nadelschutzkappe wird noch einmal gebraucht, um nach der Injektion die Nadel vom Pen zu entfernen.

- Ziehen Sie die innere Nadelschutzkappe ab und entsorgen Sie diese. Möglicherweise sehen Sie einen kleinen Tropfen Flüssigkeit. Dies ist normal.

SCHRITT 3 Einstellen der Dosis

- Überprüfen Sie, dass → im Dosierfenster erscheint. Ist dies nicht der Fall, drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn **bis zum Stopp** und bis → im Dosierfenster erscheint.

- **Ziehen Sie den Dosierknopf bis zum Stopp heraus** und bis ↑ im Dosierfenster erscheint.

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp** bei der 5. Stellen Sie sicher, dass sich die unterstrichene 5 in der Mitte des Dosierfensters befindet.

Beachten Sie: Sollten Sie den Dosierknopf nicht im Uhrzeigersinn bis zur 5 drehen können, lesen Sie Frage Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT 4 Injizieren der Dosis

- Halten Sie den Pen fest in der Hand.
- Vermeiden Sie das feste Zusammendrücken der Haut vor der Injektion. Stechen Sie mit der Nadel unter Ihre Haut. Wenden Sie dabei die **hygienische** Injektionstechnik an, die Ihnen von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin empfohlen wurde.

DRÜCKEN & HALTEN

- **Drücken Sie den Injektionsknopf mit Ihrem Daumen fest bis zum Stopp**. Dann halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und **zählen langsam bis 5,** damit die gesamte Dosis injiziert wird.
- Halten Sie den Injektionsknopf weiter gedrückt, während Sie die Nadel aus der Haut ziehen. Siehe **Häufig gestellte Fragen Nr. 4**.

- Die Injektion war vollständig, wenn ein in der Mitte des Dosierfensters erscheint.
- Der Pen ist jetzt bereit zur Vorbereitung der nächsten Dosiseinstellung.

Beachten Sie: Wenn Sie mehrere Tropfen BYETTA aus der Nadel auslaufen sehen, war der Injektionsknopf nicht vollständig durchgedrückt. Lesen Sie dann Frage Nr. 5 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT 5 Vorbereitung der nächsten Dosiseinstellung

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp** und bis im Dosierfenster erscheint.

Beachten Sie: Wenn Sie den Dosierknopf nicht drehen können oder Flüssigkeit aus Ihrem Pen austritt, haben Sie nicht die vollständige Dosis gespritzt. Lesen Sie dann bitte Nr. 5 und Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT 6 Entfernen und Entsorgen der Nadel

- **Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion.**
- Setzen Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe wieder auf die Nadel.

- Schrauben Sie die Nadel ab.
- Setzen Sie zum Aufbewahren die blaue Pen-Schutzkappe wieder auf den Pen.

- Entsorgen Sie die Nadeln in ein durchstichsicheres Behältnis oder so, wie es Ihr Arzt, Ihr Apotheker oder Ihre Diabetesberaterin empfohlen hat.

SCHRITT 7 Lagerung des Pens bis zur nächsten Dosis

- Lagern Sie Ihren BYETTA-Pen ordnungsgemäß (genaue Angaben finden Sie unter **AUFBEWAHRUNG DES BYETTA-PENS** in Abschnitt 1 dieser Bedienungsanleitung).
- Sobald es Zeit für die nächste Routinedosis ist, schauen Sie in Abschnitt 3 und wiederholen die Schritte 1 – 7.

Abschnitt 4. HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

1. Muss ich die Vorbereitung des neuen Pens vor jeder Dosis durchführen?

- Nein. Die Vorbereitung des neuen Pens wird nur **einmal** durchgeführt, und zwar unmittelbar bevor ein neuer Pen zum ersten Mal verwendet wird.
- Der Zweck der Vorbereitung ist, sicherzustellen, dass der BYETTA-Pen für die nächsten 30 Tage gebrauchsfertig ist.
- **Wenn Sie die Vorbereitung des neuen Pens vor jedem Routinegebrauch wiederholen, reicht Ihr BYETTA nicht für eine 30-tägige Behandlung.** Die kleine Menge BYETTA, die bei der Vorbereitung des neuen Pens verbraucht wird, beeinträchtigt nicht die für den 30-Tage-Gebrauch benötigte Menge.

2. Warum befinden sich Luftblasen in der Patrone?

- Eine kleine Luftblase ist normal. Diese wird Sie nicht schädigen oder Ihre Dosis beeinflussen.
- Wenn der Pen mit aufgesetzter Nadel aufbewahrt wird, können sich Luftblasen in der Patrone bilden. Lagern Sie den Pen **nicht** mit aufgesetzter Nadel.

3. Was soll ich machen, wenn ich die Vorbereitung des neuen Pens viermal durchgeführt habe und immer noch kein BYETTA aus der Nadelspitze austritt?

- Entfernen Sie die Nadel, indem Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe wieder aufsetzen. Schrauben Sie die Nadel ab und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß.
- Setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie die **Schritte B – E der Vorbereitung des neuen Pens** in Abschnitt 2 dieser Bedienungsanleitung. Sobald Sie mehrere Tropfen oder einen dünnen Strahl Flüssigkeit aus der Nadelspitze austreten sehen, ist die Vorbereitung des Pens abgeschlossen.

4. Warum sehe ich Partikel in der Patrone, nachdem ich meine Injektion beendet habe?
Partikel oder Verfärbungen können nach einer Injektion in der Patrone auftreten. Dies kann vorkommen, wenn die Haut zu fest zusammengedrückt wird oder wenn Sie den Injektionsknopf nicht weiter gedrückt halten, bevor Sie die Nadel aus der Haut ziehen.

5. Warum sehe ich BYETTA aus der Nadel laufen, nachdem ich meine Injektion abgeschlossen habe?
Ein einzelner Tropfen an der Nadelspitze kann nach Abschluss der Injektion übrig bleiben. Das ist normal. Falls Sie mehr als einen Tropfen sehen:

- Sie haben vielleicht nicht Ihre vollständige Dosis erhalten. Injizieren Sie **keine** weitere Dosis. **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie mit einer Teildosis umgegangen werden soll.**
- Vermeiden Sie dies bei der nächsten Dosis, indem Sie den Injektionsknopf **fest durchdrücken und gedrückt halten** und dabei **langsam bis 5 zählen** (siehe **Abschnitt 3, Schritt 4: Injizieren der Dosis**).

6. Was bedeuten die Pfeile?

Die Pfeile bedeuten, dass Sie den nächsten Schritt machen können. Diese Pfeile zeigen die Richtung an, in die der Dosierknopf während des nächsten Schritts zu ziehen oder zu drehen ist.

Dieses Zeichen bedeutet, dass der Dosierknopf gedrückt ist und eine neue Dosis eingestellt werden kann.

7. Wie merke ich, dass die Injektion vollständig beendet ist?
Die Injektion ist vollständig beendet, wenn:

- Sie den Injektionsknopf **bis zum Stopp** fest und vollständig durchgedrückt haben

und

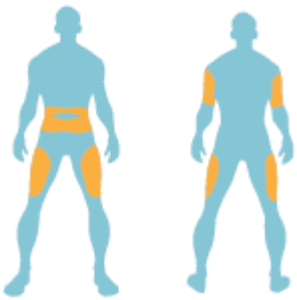
- **Sie langsam bis 5 gezählt haben,** während Sie den Injektionsknopf gedrückt halten und die Nadel sich noch in Ihrer Haut befindet

und

- das in der Mitte des Dosierfensters erscheint.

8. Wo soll ich BYETTA injizieren?
Spritzen Sie BYETTA unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauchs (Abdomen), Ihres Oberschenkels oder Ihres Oberarms. Wenden Sie die Injektionstechnik an, die Ihnen Ihr Arzt oder Ihre Diabetesberaterin empfohlen hat.

Vorderansicht Rückansicht



9. Ich kann den Dosierknopf nicht ziehen, drehen oder drücken. Was soll ich machen?
Überprüfen Sie das Symbol im Dosierfenster. Befolgen Sie die Schritte, die für das betreffende Symbol beschrieben sind.

Wenn im Dosierfenster erscheint:

- Ziehen Sie den Dosierknopf heraus, bis erscheint.

Wenn im Dosierfenster erscheint und der Dosierknopf sich nicht drehen lässt:

- Die Patrone in Ihrem BYETTA-Pen enthält möglicherweise nicht mehr genug Flüssigkeit, um eine volle Dosis abzugeben. Eine geringe Menge BYETTA bleibt immer in Ihrer Patrone übrig. Wenn die Patrone nur noch eine geringe Menge enthält oder wie leer aussieht, verwenden Sie bitte einen neuen BYETTA-Pen.

Wenn und teilweise die im Dosierfenster erscheinen und der Dosierknopf sich nicht hereindrücken lässt:

- Der Dosierknopf ist nicht vollständig gedreht worden. Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn weiter, bis eine in der Mitte des Dosierfensters erscheint.

Wenn teilweise die und teilweise im Dosierfenster erscheinen und der Dosierknopf sich nicht hereindrücken lässt:

- Möglicherweise ist die Nadel verstopft, verbogen oder falsch befestigt.
- Setzen Sie eine neue Nadel auf. Vergewissern Sie sich, dass die Nadel gerade auf dem Pen sitzt und vollständig aufgeschraubt ist.
- Drücken Sie den Injektionsknopf fest und vollständig durch. BYETTA sollte dann aus der Nadelspitze austreten.

Wenn im Dosierfenster erscheint und der Dosierknopf sich nicht drehen lässt:

- Der Injektionsknopf wurde nicht vollständig durchgedrückt und es wurde nicht die komplette Dosis injiziert.
- **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie mit einer Teildosis umgegangen werden soll.**
- Führen Sie folgende Schritte durch, um Ihren Pen für die nächste Injektion vorzubereiten:
  - Drücken Sie den Injektionsknopf fest und vollständig **bis zum Stopp** durch. Halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und **zählen Sie langsam bis 5**. Drehen Sie dann den Dosierknopf im Uhrzeigersinn, bis im Dosierfenster erscheint.
  - Sollten Sie den Dosierknopf nicht drehen können, ist möglicherweise die Nadel verstopft. Ersetzen Sie die Nadel und wiederholen Sie den oben beschriebenen Schritt.
- Vergewissern Sie sich, dass Sie bei der nächsten Dosis den Injektionsknopf **fest durchdrücken und gedrückt halten** und dabei **langsam bis 5 zählen**, bevor Sie die Nadel aus der Haut herausziehen.

Bitte beachten Sie die beiliegende Gebrauchsinformation. Bei weiterem Informationsbedarf sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer Diabetesberaterin.

Letzte Aktualisierung der Bedienungsanleitung im:

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN PEN

Abschnitt 1. WAS SIE ÜBER IHREN BYETTA-PEN WISSEN MÜSSEN

Lesen Sie diesen Abschnitt vollständig, bevor Sie beginnen. Lesen Sie dann Abschnitt 2 "Vorbereitung des Pens" .

BYETTA 10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen
(Exenatide)

Lesen Sie diese Bedienungsanleitung sorgfältig, BEVOR Sie Ihren BYETTA-Pen benutzen. Lesen Sie ebenfalls die BYETTA-Gebrauchsinformation, die in der BYETTA-Faltschachtel enthalten ist.

Sie müssen den Pen korrekt bedienen, um den größtmöglichen Nutzen von BYETTA zu haben. Sollten Sie die Bedienungsanleitung nicht genau befolgen, kann dies eine falsche Dosis, einen defekten Pen oder eine Infektion zur Folge haben.

Diese Anweisungen ersetzen nicht ein Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihren gesundheitlichen Zustand und über Ihre Behandlung. Sollten Sie bei der Bedienung Ihres BYETTA-Pens Probleme haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder Ihrer Diabetesberaterin.

WICHTIGE INFORMATIONEN ÜBER IHREN BYETTA-PEN

- BYETTA wird zweimal täglich injiziert. Der Pen enthält genug Arzneimittel für eine 30-tägige Behandlung. Es ist nicht nötig, eine Dosis abzumessen, der Pen übernimmt das Abmessen der Dosis für Sie.
- **FÜLLEN SIE DAS ARZNEIMITTEL NICHT VON DEM BYETTA-PEN IN EINE SPRITZE UM.**
- Wenn ein beliebiges Teil Ihres Pens defekt oder beschädigt zu sein scheint, benutzen Sie den Pen nicht.
- **Verwenden Sie nur Ihren eigenen Pen und Ihre eigenen Nadeln, da ansonsten die Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern besteht.**
- Dieser Pen wird für Blinde oder Sehbehinderte nicht empfohlen. In solchen Fällen wird Hilfe durch eine Person erforderlich sein, die in der Anwendung des Pens unterrichtet wurde.
- Arzt, Apotheker, Diabetesberaterin und Pflegepersonal haben die geltenden Vorschriften bezüglich der Handhabung der Nadeln zu befolgen.
- **Befolgen Sie die Anweisungen für eine hygienische Spritztechnik, wie Sie es von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin gelernt haben.**
- Befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 2 zur Vorbereitung eines neuen Pens nur vor dem ersten Gebrauch.
- Befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 3 vor jeder Injektion.

INJEKTIONSNADELN

Für Ihren BYETTA-Pen eignen sich Pen-Injektionsnadeln der Firma Becton-Dickinson.

Soll ich für jede Injektion eine neue Nadel verwenden?

- Ja. Benutzen Sie die Nadeln nicht mehrmals.
- Entfernen Sie die Nadeln sofort nach jeder Injektion. Das wird helfen, ein Auslaufen von BYETTA, die Bildung von Luftblasen und ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden sowie das Risiko einer Infektion zu minimieren.
- Drücken Sie nie den Injektionsknopf des Pens, bevor eine Nadel aufgesetzt ist.

Wie entsorge ich meine Nadeln?

- Entsorgen Sie benutzte Nadeln in ein durchstichsicheres Behältnis oder gemäß den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Diabetesberaterin oder Ihres Apothekers.
- Entsorgen Sie den Pen nicht mit aufgesetzter Nadel.

AUFBEWAHRUNG DES BYETTA-PENS

Wie soll ich meinen BYETTA-Pen aufbewahren?

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren. Verwerfen Sie jeden BYETTA-Pen, der eingefroren war.
- Bewahren Sie Ihren BYETTA-Pen nach Anbruch unter 25 °C auf.
- Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf den Pen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie den BYETTA-Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel auf. Bei aufgeschraubter Nadel kann Arzneimittel aus dem BYETTA-Pen auslaufen und es kann zur Luftblasenbildung in der Patrone kommen.

Bewahren Sie Pen und Nadeln für Kinder unzugänglich auf.

Wie lange kann ich einen BYETTA-Pen benutzen?

- Nachdem Sie die Vorbereitung eines neuen Pens durchgeführt haben, können Sie Ihren BYETTA-Pen 30 Tage lang verwenden. **Entsorgen Sie einen angebrochenen BYETTA-Pen nach 30 Tagen auch dann, wenn noch eine kleine Menge des Arzneimittels im Pen sein sollte.**
- Notieren Sie hier das Datum des ersten Gebrauchs und das Datum für die Entsorgung nach 30 Tagen.

Erster Gebrauch am:

Pen entsorgen am:

- BYETTA darf nicht nach Ablauf des auf dem Etikett und der Faltschachtel nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatums angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Wie kann ich meinen BYETTA-Pen reinigen?

- Falls notwendig, wischen Sie das Äußere des Pens mit einem sauberen, feuchten Tuch ab.
- Weiße Partikel können sich bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auf der äußersten Spitze der Patrone ablagern. Sie können diese mit einem Alkoholtupfer entfernen.

Bitte beachten Sie die beiliegende BYETTA-Gebrauchsinformation. Sollten Sie zusätzliche Informationen benötigen, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Ihre Diabetesberaterin.

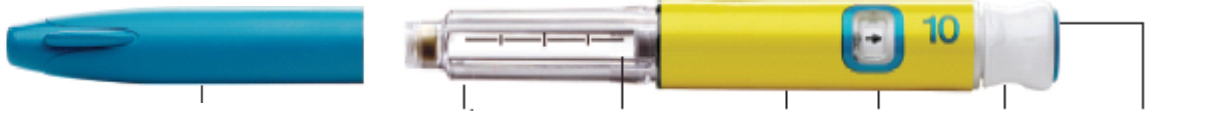
Abschnitt 2. VORBEREITUNG DES PENS

Lesen und befolgen Sie die Anweisungen in diesem Abschnitt erst, nachdem Sie Abschnitt 1 – Was Sie über Ihren BYETTA-Pen wissen müssen – gelesen haben.

Führen Sie die Vorbereitung eines neuen Pens direkt vor dem ersten Gebrauch dieses Pens durch. Führen Sie die **Vorbereitung eines neuen Pens** nur **einmal** durch. **Wiederholen Sie** die

Vorbereitung eines neuen Pens **nicht** vor jedem Routinegebrauch. Sollten Sie dies dennoch tun, reicht das BYETTA in Ihrem Pen nicht für eine 30-tägige Behandlung.

TEILE DES BYETTA-PENS



Blaue Pen-Schutzkappe | Patrone | BYETTA-Lösung | Etikett | Dosierfenster | Dosierknopf | Injektionsknopf

TEILE DER PEN-NADEL
(Nadeln werden nicht bereitgestellt)

äußere Nadelschutzkappe | innere Nadelschutzkappe | Nadel | Schutzpapier

SYMBOLE IM DOSIERFENSTER

- Der Dosierknopf kann herausgezogen werden.
- Die Dosis kann durch Drehen eingestellt werden.
- Die Injektion von 10 Mikrogramm (µg) kann erfolgen.
- Der Dosierknopf ist gedrückt und eine neue Dosis kann eingestellt werden.

VORBEREITUNG DES NEUEN PENS – FÜHREN SIE DIESE NUR EINMAL DURCH

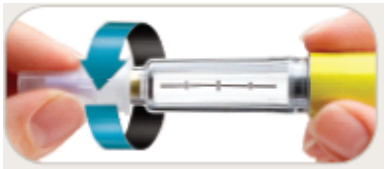
SCHRITT A Überprüfung des Pens

- Waschen Sie die Hände vor Gebrauch des Pens.
- Überprüfen Sie das Etikett des Pens, um sicher zu sein, dass es Ihr 10 -Mikrogramm-Pen ist.
- Ziehen Sie die blaue Pen-Schutzkappe ab.

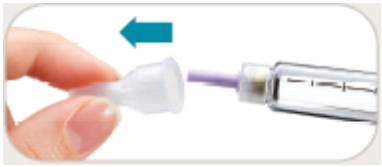
Überprüfen Sie das BYETTA in der Patrone. Die Lösung muss klar, farblos und frei von Teilchen sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie den Pen nicht.

Beachten Sie: Eine kleine Luftblase in der Patrone ist normal.

SCHRITT B Aufsetzen der Nadel



- Entfernen Sie das Schutzpapier von der äußeren Nadelschutzkappe.
- **Drücken** Sie die mit der Schutzkappe versehene Nadel **gerade** auf den Pen, dann drehen Sie die Nadel, bis sie festsitzt.



- Ziehen Sie die äußere Nadelschutzkappe ab. Werfen Sie diese **nicht** weg. Die äußere Nadelschutzkappe wird noch einmal gebraucht, um nach der Injektion die Nadel vom Pen zu entfernen.

- Ziehen Sie die innere Nadelschutzkappe ab und entsorgen Sie diese. Möglicherweise sehen Sie einen kleinen Tropfen Flüssigkeit. Dies ist normal.

SCHRITT C Einstellen der Dosis

- Überprüfen Sie, dass im Dosierfenster erscheint. Ist dies nicht der Fall, drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn **bis zum Stopp** und bis im Dosierfenster erscheint.

- **Ziehen Sie den Dosierknopf bis zum Stopp heraus** und bis im Dosierfenster erscheint.

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp** bei der . Stellen Sie sicher, dass sich die unterstrichene 10 in der Mitte des Dosierfensters befindet.

Beachten Sie: Sollten Sie den Dosierknopf nicht im Uhrzeigersinn bis zur drehen können, lesen Sie Frage Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT D Vorbereitung des Pens

- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben von sich weg.

DRÜCKEN & HALTEN

- **Drücken Sie den Injektionsknopf mit Ihrem Daumen fest bis zum Stopp**. Dann halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und **zählen langsam bis 5**.
- **Sollten Sie keinen dünnen Strahl oder mehrere Tropfen aus der Nadelspitze austreten sehen, wiederholen Sie die Schritte C und D.**

- Die Vorbereitung des Pens ist abgeschlossen, wenn ein in der Mitte des Dosierfensters erscheint UND wenn Sie gesehen haben, wie ein dünner Strahl oder mehrere Tropfen aus der Nadelspitze austreten.

Beachten Sie: Wenn Sie nach 4 Versuchen keine Flüssigkeit austreten sehen, lesen Sie Frage Nr. 3 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT E Vorbereitung des neuen Pens abschließen

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp und bis** im Dosierfenster erscheint.
- Die Vorbereitung des neuen Pens ist nun abgeschlossen. Wiederholen Sie die Schritte in Abschnitt 2 nicht während des Routinegebrauchs. Sollten Sie dies tun, reicht das BYETTA nicht für eine 30-tägige Behandlung.
- Sie können sich jetzt Ihre erste Dosis BYETTA verabreichen.
- **Fahren Sie in Abschnitt 3 mit Schritt 3 fort, um Ihre erste Routinedosis zu applizieren.**

Beachten Sie: Wenn Sie den Dosierknopf nicht drehen können, lesen Sie Frage Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

Abschnitt 3. ROUTINEGEBRAUCH

Nachdem Sie jetzt die Vorbereitung des neuen Pens beendet haben, befolgen Sie Abschnitt 3 bei **jeder** ihrer Injektionen.

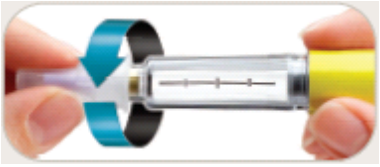
SCHRITT 1 Überprüfung des Pens

- Waschen Sie die Hände vor Gebrauch des Pens.
- Überprüfen Sie das Etikett des Pens, um sicher zu sein, dass es Ihr 10-Mikrogramm-Pen ist.
- Ziehen Sie die blaue Pen-Schutzkappe ab.

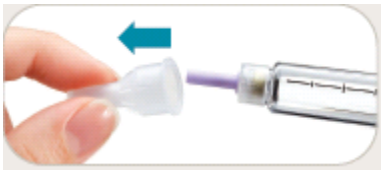
- Überprüfen Sie das BYETTA in der Patrone.
- Die Lösung muss klar, farblos und frei von Teilchen sein. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie den Pen nicht.

Beachten Sie: Eine kleine Luftblase wird Sie nicht schädigen oder Ihre Dosis beeinflussen.

SCHRITT 2 Aufsetzen der Nadel



- Entfernen Sie das Schutzpapier von der äußeren Nadelschutzkappe.
- **Drücken** Sie die mit der Schutzkappe versehene Nadel **gerade** auf den Pen, dann **drehen** Sie die Nadel, bis sie festsitzt.



- Ziehen Sie die äußere Nadelschutzkappe ab. Werfen Sie diese **nicht** weg. Die äußere Nadelschutzkappe wird noch einmal gebraucht, um nach der Injektion die Nadel vom Pen zu entfernen.

- Ziehen Sie die innere Nadelschutzkappe ab und entsorgen Sie diese. Möglicherweise sehen Sie einen kleinen Tropfen Flüssigkeit. Dies ist normal.

SCHRITT 3 Einstellen der Dosis

- Überprüfen Sie, dass → im Dosierfenster erscheint. Ist dies nicht der Fall, drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn **bis zum Stopp** und bis → im Dosierfenster erscheint.

- **Ziehen Sie den Dosierknopf bis zum Stopp heraus** und bis ↑ im Dosierfenster erscheint.

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp** bei der 10. Stellen Sie sicher, dass sich die unterstrichene 10 in der Mitte des Dosierfensters befindet.

Beachten Sie: Sollten Sie den Dosierknopf nicht im Uhrzeigersinn bis zur 10 drehen können, lesen Sie Frage Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT 4 Injizieren der Dosis

- Halten Sie den Pen fest in der Hand.

- Vermeiden Sie das feste Zusammendrücken der Haut vor der Injektion. Stechen Sie mit der Nadel unter Ihre Haut. Wenden Sie dabei die **hygienische** Injektionstechnik an, die Ihnen von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin empfohlen wurde.

DRÜCKEN & HALTEN

- **Drücken Sie den Injektionsknopf mit Ihrem Daumen fest bis zum Stopp**. Dann halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und **zählen langsam bis 5,** damit die gesamte Dosis injiziert wird.
- Halten Sie den Injektionsknopf weiter gedrückt, während Sie die Nadel aus der Haut ziehen. Siehe **Häufig gestellte Fragen Nr. 4**.

- Die Injektion war vollständig, wenn ein in der Mitte des Dosierfensters erscheint.
- Der Pen ist jetzt bereit zur Vorbereitung der nächsten Dosiseinstellung.

Beachten Sie: Wenn Sie mehrere Tropfen BYETTA aus der Nadel auslaufen sehen, war der Injektionsknopf nicht vollständig durchgedrückt. Lesen Sie dann Frage Nr. 5 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT 5 Vorbereitung der nächsten Dosiseinstellung

- **Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn bis zum Stopp** und bis im Dosierfenster erscheint.

Beachten Sie: Wenn Sie den Dosierknopf nicht drehen können oder Flüssigkeit aus Ihrem Pen austritt, haben Sie nicht die vollständige Dosis gespritzt. Lesen Sie dann bitte Nr. 5 und Nr. 9 der **Häufig gestellten Fragen** in Abschnitt 4 dieser Bedienungsanleitung.

SCHRITT 6 Entfernen und Entsorgen der Nadel

- **Entfernen Sie die Nadel nach jeder Injektion.**
- Setzen Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe wieder auf die Nadel.

- Schrauben Sie die Nadel ab.
- Setzen Sie zum Aufbewahren die blaue Pen-Schutzkappe wieder auf den Pen.

- Entsorgen Sie die Nadeln in ein durchstichsicheres Behältnis oder so, wie es Ihr Arzt, Ihr Apotheker oder Ihre Diabetesberaterin empfohlen hat.

SCHRITT 7 Lagerung des Pens bis zur nächsten Dosis

- Lagern Sie Ihren BYETTA-Pen ordnungsgemäß (genaue Angaben finden Sie unter **AUFBEWAHRUNG DES BYETTA-PENS** in Abschnitt 1 dieser Bedienungsanleitung**).**
- Sobald es Zeit für die nächste Routinedosis ist, schauen Sie in Abschnitt 3 und wiederholen die Schritte 1 – 7.

Abschnitt 4. HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

1. Muss ich die Vorbereitung des neuen Pens vor jeder Dosis durchführen?
- Nein. Die Vorbereitung des neuen Pens wird nur **einmal** durchgeführt, und zwar unmittelbar bevor ein neuer Pen zum ersten Mal verwendet wird.
- Der Zweck der Vorbereitung ist, sicherzustellen, dass der BYETTA-Pen für die nächsten 30 Tage gebrauchsfertig ist.
- **Wenn Sie die Vorbereitung des neuen Pens vor jedem Routinegebrauch wiederholen, reicht Ihr BYETTA nicht für eine 30-tägige Behandlung.** Die kleine Menge BYETTA, die bei der Vorbereitung des neuen Pens verbraucht wird, beeinträchtigt nicht die für den 30-Tage-Gebrauch benötigte Menge.

2. Warum befinden sich Luftblasen in der Patrone?
- Eine kleine Luftblase ist normal. Diese wird Sie nicht schädigen oder Ihre Dosis beeinflussen.
- Wenn der Pen mit aufgesetzter Nadel aufbewahrt wird, können sich Luftblasen in der Patrone bilden. Lagern Sie den Pen **nicht** mit aufgesetzter Nadel.

3. Was soll ich machen, wenn ich die Vorbereitung des neuen Pens viermal durchgeführt habe und immer noch kein BYETTA aus der Nadelspitze austritt?
- Entfernen Sie die Nadel, indem Sie vorsichtig die äußere Nadelschutzkappe wieder aufsetzen. Schrauben Sie die Nadel ab und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß.
- Setzen Sie eine neue Nadel auf und wiederholen Sie die **Schritte B – E der Vorbereitung des neuen Pens** in Abschnitt 2 dieser Bedienungsanleitung. Sobald Sie mehrere Tropfen oder einen dünnen Strahl Flüssigkeit aus der Nadelspitze austreten sehen, ist die Vorbereitung des Pens abgeschlossen.

4. Warum sehe ich Partikel in der Patrone, nachdem ich meine Injektion beendet habe?
Partikel oder Verfärbungen können nach einer Injektion in der Patrone auftreten. Dies kann vorkommen, wenn die Haut zu fest zusammengedrückt wird oder wenn Sie den Injektionsknopf nicht weiter gedrückt halten, bevor Sie die Nadel aus der Haut ziehen.

5. Warum sehe ich BYETTA aus der Nadel laufen, nachdem ich meine Injektion abgeschlossen habe?
Ein einzelner Tropfen an der Nadelspitze kann nach Abschluss der Injektion übrig bleiben. Das ist normal. Falls Sie mehr als einen Tropfen sehen:

- Sie haben vielleicht nicht Ihre vollständige Dosis erhalten. Injizieren Sie **keine** weitere Dosis. **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie mit einer Teildosis umgegangen werden soll.**
- Vermeiden Sie dies bei der nächsten Dosis, indem Sie den Injektionsknopf **fest durchdrücken und gedrückt halten** und dabei **langsam bis 5 zählen** (siehe **Abschnitt 3, Schritt 4: Injizieren der Dosis**).

6. Was bedeuten die Pfeile?

Die Pfeile bedeuten, dass Sie den nächsten Schritt machen können. Diese Pfeile zeigen die Richtung an, in die der Dosierknopf während des nächsten Schritts zu ziehen oder zu drehen ist.

Dieses Zeichen bedeutet, dass der Dosierknopf gedrückt ist und eine neue Dosis eingestellt werden kann.

7. Wie merke ich, dass die Injektion vollständig beendet ist?
Die Injektion ist vollständig beendet, wenn:

- Sie den Injektionsknopf **bis zum Stopp** fest und vollständig durchgedrückt haben

und

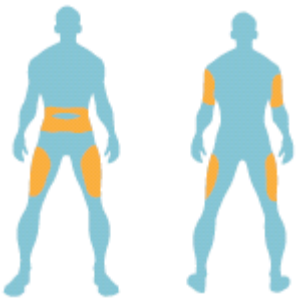
- **Sie langsam bis 5 gezählt haben,** während Sie den Injektionsknopf gedrückt halten und die Nadel sich noch in Ihrer Haut befindet

und

- das in der Mitte des Dosierfensters erscheint.

8. Wo soll ich BYETTA injizieren?
Spritzen Sie BYETTA unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauchs (Abdomen), Ihres Oberschenkels oder Ihres Oberarms. Wenden Sie die Injektionstechnik an, die Ihnen Ihr Arzt oder Ihre Diabetesberaterin empfohlen hat.

Vorderansicht Rückansicht



9. Ich kann den Dosierknopf nicht ziehen, drehen oder drücken. Was soll ich machen?
Überprüfen Sie das Symbol im Dosierfenster. Befolgen Sie die Schritte, die für das betreffende Symbol beschrieben sind.

Wenn im Dosierfenster erscheint:

- Ziehen Sie den Dosierknopf heraus, bis erscheint.

Wenn im Dosierfenster erscheint und der Dosierknopf sich nicht drehen lässt:

- Die Patrone in Ihrem BYETTA-Pen enthält möglicherweise nicht mehr genug Flüssigkeit, um eine volle Dosis abzugeben. Eine geringe Menge BYETTA bleibt immer in Ihrer Patrone übrig. Wenn die Patrone nur noch eine geringe Menge enthält oder wie leer aussieht, verwenden Sie bitte einen neuen BYETTA-Pen.

Wenn und teilweise die im Dosierfenster erscheinen und der Dosierknopf sich nicht hereindrücken lässt:

- Der Dosierknopf ist nicht vollständig gedreht worden. Drehen Sie den Dosierknopf im Uhrzeigersinn weiter, bis eine in der Mitte des Dosierfensters erscheint.

Wenn teilweise die und teilweise im Dosierfenster erscheinen und der Dosierknopf sich nicht hereindrücken lässt:

- Möglicherweise ist die Nadel verstopft, verbogen oder falsch befestigt.
- Setzen Sie eine neue Nadel auf. Vergewissern Sie sich, dass die Nadel gerade auf dem Pen sitzt und vollständig aufgeschraubt ist.
- Drücken Sie den Injektionsknopf fest und vollständig durch. BYETTA sollte dann aus der Nadelspitze austreten.

Wenn im Dosierfenster erscheint und der Dosierknopf sich nicht drehen lässt:

- Der Injektionsknopf wurde nicht vollständig durchgedrückt und es wurde nicht die komplette Dosis injiziert.
- **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie mit einer Teildosis umgegangen werden soll.**
- Führen Sie folgende Schritte durch, um Ihren Pen für die nächste Injektion vorzubereiten:
  - Drücken Sie den Injektionsknopf fest und vollständig **bis zum Stopp** durch. Halten Sie den Injektionsknopf gedrückt und **zählen Sie langsam bis 5**. Drehen Sie dann den Dosierknopf im Uhrzeigersinn, bis im Dosierfenster erscheint.
  - Sollten Sie den Dosierknopf nicht drehen können, ist möglicherweise die Nadel verstopft. Ersetzen Sie die Nadel und wiederholen Sie den oben beschriebenen Schritt.
- Vergewissern Sie sich, dass Sie bei der nächsten Dosis den Injektionsknopf **fest durchdrücken und gedrückt halten** und dabei **langsam bis 5 zählen**, bevor Sie die Nadel aus der Haut herausziehen.

Bitte beachten Sie die beiliegende Gebrauchsinformation. Bei weiterem Informationsbedarf sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer Diabetesberaterin.

Letzte Aktualisierung der Bedienungsanleitung im: